

NEUE WEGE ZU AMINOCYCLITEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von
Reinhold Keller
aus Freiburg i.Br.

1978

NEUE WEGE ZU AMINOCYCLITEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg im Breisgau



vorgelegt von
Reinhold Keller
aus Freiburg i.Br.

1978



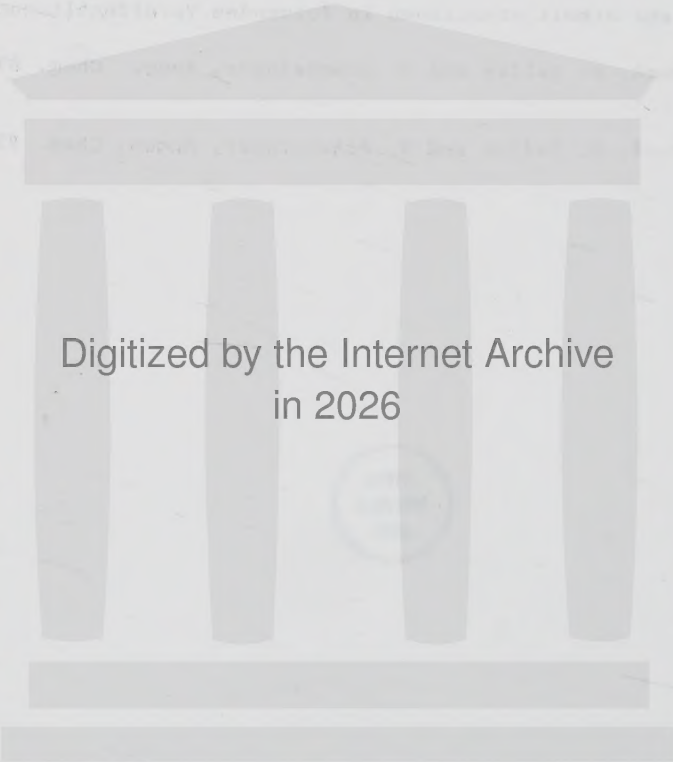
Dekan:	Prof. Dr. R. Rimpler
Leiter der Arbeit:	Prof. Dr. H. Prinzbach
Referent:	Prof. Dr. H. Prinzbach
Korreferent:	Prof. Dr. J. Lehmann

Tag der Verkündung des Prüfungsergebnisses: 16.2.1978

Teile dieser Arbeit erschienen in folgenden Veröffentlichungen:

H. Prinzbach, R. Keller und R. Schwesinger, Angew. Chem. 87, 626 (1975).

H. Prinzbach, R. Keller und R. Schwesinger, Angew. Chem. 87, 627 (1975).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Meinem Lehrer,

Herrn Prof. Dr. H. *Prinzbach*

danke ich sehr herzlich für das stete Interesse und die Anregungen bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. *Fritz* von der Ciba-Geigy AG, Basel, danke ich für die ^{13}C -NMR-Spektren und deren Auswertung.

Herrn Dipl.-Chem. R. *Schwesinger* danke ich für zahlreiche Diskussionen und Ratschläge.

Inhaltsverzeichnis

THEORETISCHER TEIL	1
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. ALLGEMEINER TEIL	7
2.A.1. Synthesen	7
2.A.2. Diskussion	17
2.A.3. Untersuchungen der <i>cis</i> -Hydroxylierung am 3,6-disubstituierten 1,4-Cyclohexadien-epoxid-System	18
2.A.4. Diskussion	27
2.A.5. Reaktionen von <i>trans</i> -Benzoltrioxid (19) mit Nucleophilen	28
2.A.6. Darstellung des <i>trans</i> -Benzoltrisepisulfid (20)	33
2.A.7. Reaktionen von <i>trans</i> -Benzoltrisepisulfid (20)	36
2.B. Chemie der Dibromide 21, 22, 23	37
2.B.1. Versuche zur Synthese der Trianhydroinosite 57, 58 und 59	37
2.B.2. Synthese 1,4-N-überbrückter Inositderivate	43
2.B.3. Versuche zur Darstellung N-substituierter 7-Aza-norbornadiene	53
2.B.4. Diamino-didesoxi-inosite	56
2.B.5. Darstellung von 4,6-Diamino-4,6-didesoxi- <i>myo</i> -inosit (83a)	57
2.B.6. Darstellung von 1,3-Diamino-1,3-didesoxi- <i>myo</i> -inosit (86a) und N,N'-Dimethyl-1,3-diamino-1,3-didesoxi- <i>myo</i> -inosit (Actinamin, 6)	58
2.B.7. Darstellung von 1,3-Diamino-1,3-didesoxi- <i>scyllo</i> -inosit (Streptamin, 3) und 1,3-Diamino-1,3-didesoxi- <i>neo</i> -inosit (13)	60
2.B.8. Diskussion	63
2.C. 2-Desoxistreptamine	64
2.C.1. Darstellung der Monobromide 92 und 93	66
2.C.2. Darstellung der Monochloride 94 und 95	69
2.C.3. Darstellung der Allylalkohole 96b und 97b	72
2.C.4. Darstellung der 2,4-Dinitrophenolate 98a/99a und der 4-Nitrophenolate 98b/99b	75
2.C.5. Epoxidation der Monoepoxide 98a, 98b und 99b	78
2.C.6. Hydrazinolyse von 100a und 100b	80

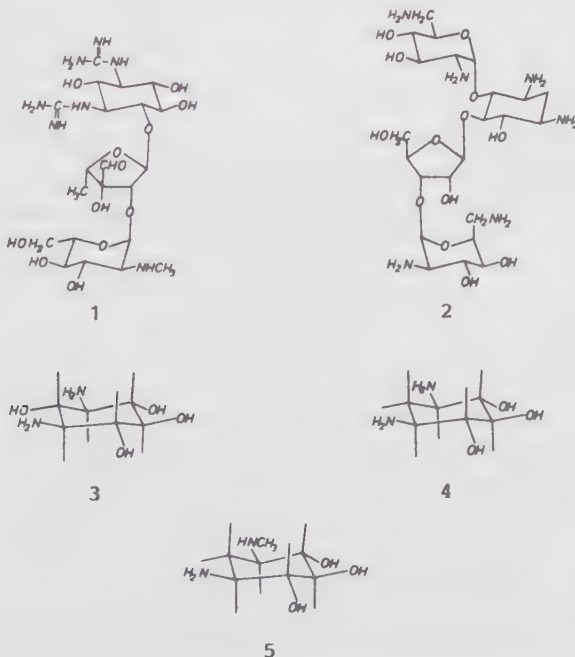
2.C.7.	Darstellung der Diepoxide 104 und 105	81
2.C.8.	Darstellung der Alkohole 100e und 101e	85
2.C.9.	Hydrazinolyse von 100e und 101e	88
2.C.10.	Darstellung des D,L-Hyosamins (5)	92
2.C.11.	Diskussion	93
2.C.12.	Synthese von (1,3/2,4,6)-2,4,6-Triacetamido-1,3-di-O-acetyl-cyclohexan-1,3-diol (120) und (1,2,3/4,6)-2,4,6-Triacetamido-1,3-di-O-acetyl-cyclohexan-1,3-diol (122)	95
2.C.13.	Versuche zur Darstellung des Pentaazidocyclohexans (125)	98
2.C.14.	Darstellung von 2-Desoxistreptamin-Derivaten	99
2.C.15.	Diskussion	104
3.	Zusammenfassung	105
4.	EXPERIMENTELLER TEIL	107
5.	LITERATURVERZEICHNIS	193
6.	Übersicht der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Verbindungen (Faltblätter)	201

THEORETISCHER TEIL

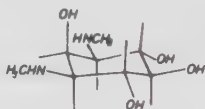
1. Einleitung und Problemstellung

Aminocyclite¹⁾ stellen die zentralen Bausteine der von Streptomyceten produzierten, therapeutisch wichtigen Aminoglykosid-Antibiotika²⁾ dar. Sie sind darin glykosidisch an ein oder mehrere Zuckermoleküle gebunden und lassen sich durch saure Hydrolyse leicht abspalten und isolieren.

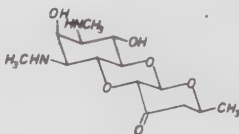
Das bedeutendste und am besten untersuchte Antibiotikum dieser Reihe, das Streptomycin (1)³⁾, liefert bei der Verseifung⁴⁾ Streptamin (3), das sich als 1,3-Diamino-1,3-didesoxy-*scyllo*-inosit erwies⁵⁻¹³⁾. Ähnliche Diamine wurden aus anderen Antibiotika isoliert. Am häufigsten fand man 2-Desoxistreptamin (4)¹⁴⁻¹⁸⁾, welches als Aglykon sowohl der Neomycine A, B (2) und C^{2,19)} als auch des Kanamycins²⁰⁾, Paromomycins²¹⁾ und Gentamycins²²⁾ darstellt, sowie als Baustein des Hygromycins B, das D,L-N-Methyldesoxistreptamin (D,L-Hyosamin, 5)^{15,23)}.



N,N'-Dimethyl-1,3-diamino-1,3-didesoxy-*myo*-inosit (Actinamin,
6)^{8,24-29)} wurde aus Actinospectacin 7³⁰⁾ gewonnen und unterscheidet sich vom Streptamin, sieht man von den beiden N-Methylgruppen ab, nur durch die Konfiguration am C-Atom 2.

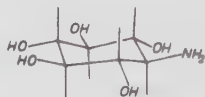


6

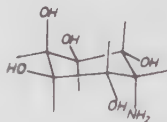


7

Schließlich müssen noch die beiden Antibiotika Bluensomycin³¹⁾ und Hygromycin³²⁾ erwähnt werden, die mit 1-Amino-1-desoxy-*scyllo*-inosit (8)³³⁻³⁸⁾ und 2-Amino-2-desoxy-*neo*-inosit (9)^{39,40)} Monoamine als Aglykon besitzen.



8



9

Die biologische Aktivität der Aminoglykosid-Antibiotika beruht auf einer Störung der Protein-Biosynthese^{2,41)}. Man nimmt heute an, daß der Angriff am Ribosom eine Deformation der A-Haftstelle bewirkt, die eine wirksame Bindung der Aminoacyl-A-RNS an diese nicht mehr gestattet und so das Wachstum der Peptidkette unterbricht.

Zur Frage der Beziehung zwischen chemischer Struktur und antibakterieller Aktivität der Aminoglykosid-Antibiotika sind in jüngster Zeit intensive Untersuchungen angestellt worden. Das Hauptgewicht dieser Untersuchungen lag dabei auf der chemischen Modifizierung der Zuckerbausteine⁴²⁾. Um speziell die Beziehung zwischen einer Strukturveränderung im Aminocyclitbaustein und der Aktivität des entsprechenden Antibiotikums zu ergründen, sind prinzipiell drei verschiedene Methoden möglich:

1. Austausch eines Aminocyclits in einem Antibiotikum auf biochemischem Weg durch ein Aminocyclit anderer Struktur.

2. Chemische Synthese eines Antibiotikums, das ein Aminocyclit bekannter Struktur enthält.
3. Chemische Modifizierung des Aminocyclitbausteins in einem natürlich vorkommenden Antibiotikum.

Alle drei Wege wurden mit Erfolg beschritten.

So konnte bereits 1969 K.L. Rinehart⁴³⁾ Analoge (Hybrimycine) der Neomycine B und C darstellen, die statt 2-Desoxistreptamin 1,3-Diamino-1,3-didesoxi-*myo*-inosit^{8,28)} bzw. Streptamin als Aglykon enthalten. Deren Synthese gelang durch Inkubation der genannten Diamino-didesoxi-*myo*-inosite in einer *Streptomyces-fradiae*-Mutante, die wegen einer Blockierung der 2-Desoxistreptamin-Biosynthese nicht zum Aufbau von Neomycin in der Lage war, dafür aber den angebotenen Ersatz einbaute. Auf die gleiche Weise^{44,45)} gelang die Synthese einer Reihe weiterer Neomycin-Varianten, die sich nur durch das Aglykon unterscheiden. Es konnte gezeigt werden, daß für deren antibakterielle Wirkung die 1,3-Position und *cis*-Anordnung der Aminfunktionen im Diaminocyclitbaustein entscheidend sind.

Ausgehend von einem 2-Desoxistreptamin-Derivat bekannter Struktur synthetisierten T. Saami et al.⁴⁶⁾ modifizierte Aminoglykosid-Antibiotika und bewiesen deren biologische Aktivität.

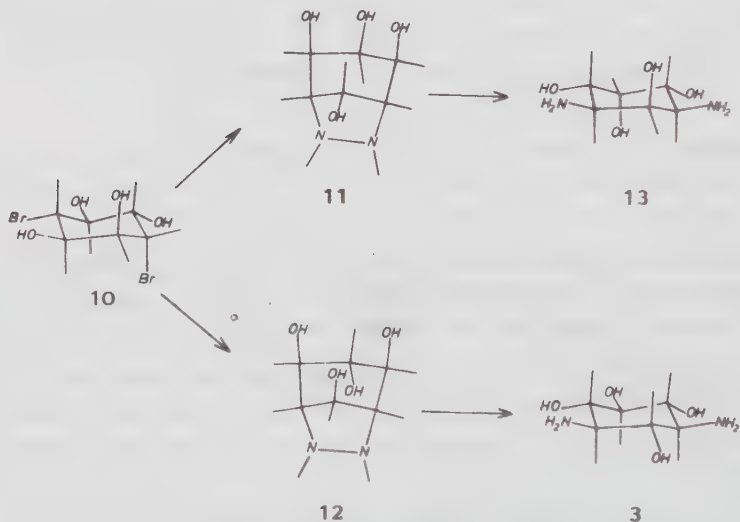
Mit der chemischen Modifizierung des 2-Desoxistreptamins im natürlich vorkommenden Antibiotikum Neamin konnten auch nach der dritten Variante biologisch aktive Analoge hergestellt werden⁴⁷⁾.

Im Hinblick auf die beiden erstgenannten Methoden der Darstellung von Antibiotika-Analogen sind in der Vergangenheit für Mono- und Diaminocyclite bereits zahlreiche Synthesewege erarbeitet worden.

In den meisten Fällen ging man von Inositderivaten aus und führte die Amino-Funktion durch Substitutionsreaktionen ein. Am einfachsten gelang dies durch Aminolyse von Epoxiden⁴⁸⁻⁵¹⁾ oder Alkylhalogeniden³⁴⁾. Diese Reaktionen verlaufen jedoch sterisch nicht einheitlich und führen zu Epimerengemischen. Dagegen verlaufen Azidolyse bzw. Hydrazinolyse von Sulfonsäureestern und Alkylhalogeniden zu Aziden bzw. Hydrazinen, die leicht zu Aminen hydriert werden können, nach S_N2 ⁵²⁻⁵⁷⁾. Häufige Anwendung fand des-

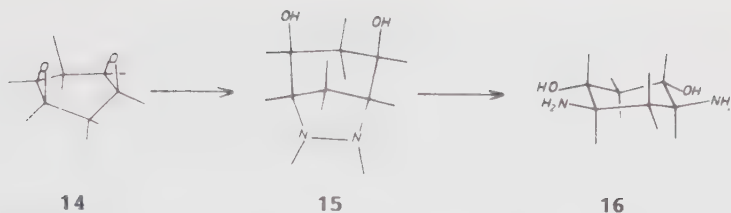
weiteren die Reduktion der Oxime⁵⁸⁻⁶²⁾ oder Hydrazone⁴⁰⁾ von Inososen, aber auch die katalytische Hydrierung aromatischer Nitroverbindungen⁶³⁾. Daneben konnte eine Reihe von Aminocycliten durch Nitromethan-Cyclisierung von 1,2- und 1,5-Dialdehyden zu Nitropolyolen und nachfolgende katalytische Hydrierung der Nitrogruppe dargestellt werden⁶⁴⁻⁶⁸⁾.

Entscheidende Vorteile zur Darstellung von 1,3-Diamino-1,3-didesoxiinositen gegenüber den oben erwähnten Methoden bringt die Reaktion von Hydrazin als divalentes Nucleophil mit geeigneten Substraten^{27,29)}. Die für Aminocyclite erforderliche Stereochemie der Aminofunktionen (1,3-Position und *cis*-Anordnung) ist aufgrund der Reaktionsweise von vornherein gegeben. So synthetisierten T. Suami et al.⁶⁹⁾ ausgehend vom 1,4-Dibromid **10** die Inositderivate **13** und **3**.

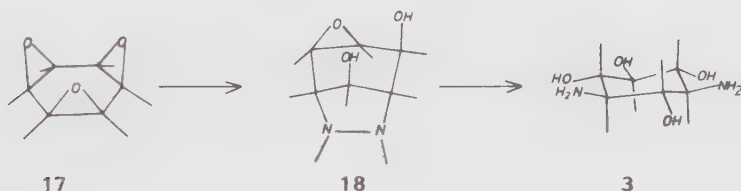


Der dabei erfolgte 1,3-Angriff zu **11** und **12** wird über eine vorge-lagerte Epoxidbildung postuliert.

Auf ähnliche Weise gelang in jüngster Zeit die Synthese des Didesoxistreptamins **16**⁷⁰⁾.



In unserem Arbeitskreis konnte von R. Schwesinger⁷¹⁾ eine Synthese des Streptamins (3) ausgehend von *cis*-Benzoltrioxid (17)⁷²⁾ erarbeitet werden, die über ein den Verbindungen 11, 12 und 15 analoges Hydrazinaddukt 18 verläuft. Ihre wenig aufwendigen Schritte und ihre Gesamtausbeute von 70 - 75 % bezogen auf 17 machen sie den bisherigen Streptamin-Synthesen eindeutig überlegen.



Außer als Vorstufe für 3 wurde das *cis*-Benzoltrioxid als wertvolles Ausgangsmaterial für die Synthese einer Vielzahl polyfunktioneller Cyclohexanderivate vom Inosittyp erkannt^{73-76) *)}.

*) Weitere *cis*- und *trans*- σ -Homobenzol-Derivate konnten von 17 ausgehend einfach dargestellt werden:



X = N⁷⁷⁾
X = S⁷⁸⁾



X = Y = O, Z = S⁷⁹⁾
X = Y = S, Z = O⁷⁹⁾

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin:

1. Eine für präparative Zwecke brauchbare Synthese des bekannten *trans*-Benzoltrioxids (**19**) zu erarbeiten und den Wert von **19** als Ausgangsmaterial zur Synthese von Inositderivaten zu ermitteln. Besonderes Gewicht sollte dabei auf die Öffnung mit Schwefelnucleophilen gelegt werden, da *trans*-Benzoltrioxid (**19**) das geeignete Syntheton zur Synthese des bisher unbekannten *trans*-Benzoltrisepisulfids (**20**) schien.



19

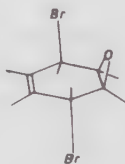


20

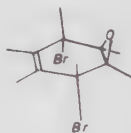
2. Die Chemie des 3,6-*endo*-Dibromids **21**, des 3,6-*endo,exo*-Dibromids **22** und des 3,6-*exo*-Dibromids **23**⁸¹⁾ zu bearbeiten, wobei besonders die Substitution und die damit verbundene Möglichkeit der Darstellung der Aminocyclite **3** und **6** sowie ähnlicher Inositderivate interessierte.



21



22



23

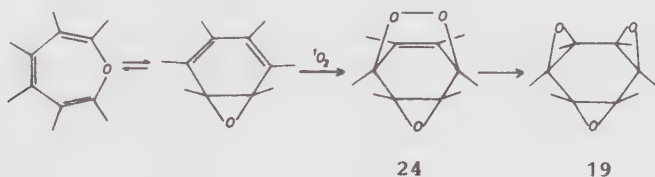
3. Eine Totalsynthese für die Aminoglykosidbausteine 2-Desoxistreptamin (**4**) und D,L-Hyosamin (**5**) zu erarbeiten, sowie neue Derivate derselben darzustellen, die bezüglich glykosidischer Verknüpfungen von Interesse sein sollten.

2. ALLGEMEINER TEIL

2.A. 1,2:3,4:5,6-Trianhydro-*allo*-inosit (19) (*trans*-Benzoltrioxid)

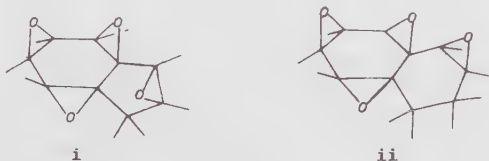
2.A.1. Synthesen

Die erste Synthese für *trans*-Benzoltrioxid (19) wurde bereits 1972 von E. Vogel et al.^{72a)} und G.A. Berchtold et al.⁸⁰⁾ publiziert. Sie geht aus vom Benzoloxid-Oxepin⁸²⁾, das durch sensibilisierte Photooxygenierung⁸³⁾ in das Endoperoxid **24** überführt wird. Durch thermische Umlagerung⁸⁴⁾ von **24** entsteht in 11proz. Ausbeute das *trans*-Benzoltrioxid (19) *)

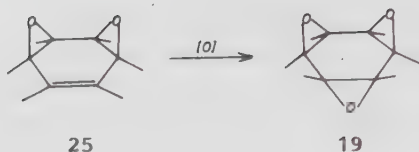


Die zweite von Vogel et al.^{72a)} mitgeteilte Synthese besteht in der selektiven *trans*-Epoxidierung des *cis*-Benzoldioxids (25) mit Trifluorperessigsäure.

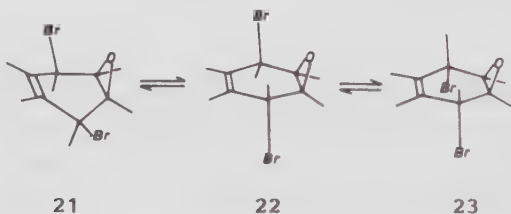
*) Für dieses ursprünglich von Ohloff et al.⁸⁵⁾ entwickelte Verfahren der Darstellung von vicinalen *cis*-Diepoxiden sind inzwischen zahlreiche weitere Beispiele bekannt geworden. So synthetisierten C.S. Foote et al.^{86,87)} ausgehend von Inden bzw. Dihydronaphthalin die Tetraepoxide **i** bzw. **ii**;



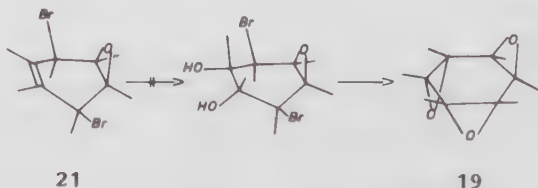
das Tetraepoxid des 1,6-Methano-[10]annulens synthetisierte E. Vogel⁸⁸⁾. $^1\text{O}_2$ -Addition an 1,6-Imino-[10]annulen mit anschließender N_2O -Eliminierung liefert das *syn*-Naphthalin-1,2:3,4-dioxid⁸⁹⁾, Addition an Cycloheptatrien-carbonsäureester führt zu einem *cis*-Bisoxa-tris- σ -homobenzol⁹⁰⁾.



In beiden Fällen ist die Ausbeute an **19** so gering, daß für eine breite präparative Anwendung ein besseres Herstellungsverfahren wünschenswert wurde. Ein solches Verfahren schien eröffnet, als es gelang, die bei der Synthese des *cis*-Benzoltrioxids (**17**) anfallenden Dibromide **21**, **22** und **23** zu äquilibrieren⁸¹⁾ und das kinetisch sehr benachteiligte **21** in stark polarem Milieu bis zu 40 % anzureichern.



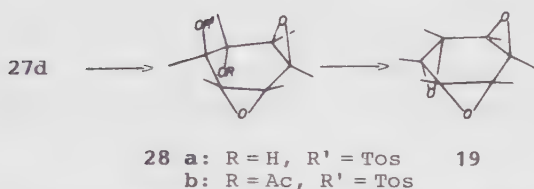
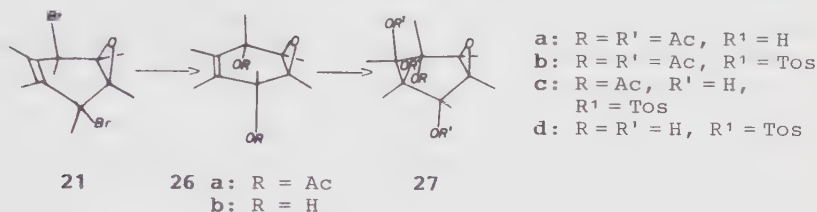
Der bereits in der Diplomarbeit⁹¹⁾ vorgeschlagene, an der Darstellung des *cis*-Benzoltrioxids (**17**) orientierte Syntheseweg, ist jedoch daran gescheitert, daß **21** nicht gezielt hydroxyliert werden konnte.



Den Grund für das unterschiedliche Verhalten des 3,6-*endo*-Dibromids **21** und des 3,6-*exo*-Dibromids **23** gegenüber KMnO_4 vermuten wir in den verschiedenen sterischen Gegebenheiten, wonach die den Bromresten abgewandte Seite in **21** stärker abgeschirmt sein sollte als in **23** (s. Kap. 2.A.3).

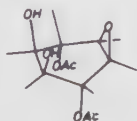
Ein aus diesen Kenntnissen heraus konzipierter Umweg zum

cis-Benzoltrioxid (19) besteht in nachstehenden Reaktionsschritten:

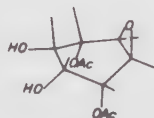


Bei der schonenden Oxidation von **26a** mit KMnO_4 in MgSO_4 -gepuffertem wäßrigen Ethanol bei 0°C wurde in 75proz. Ausbeute nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) nur das kristalline 1,2-Anhydro-musco-inosit-Derivat **27a** (Schmp. 150°C) erhalten. Offensichtlich werden selbst unter diesen milden Bedingungen wasserlösliche Oxidationsfolgeprodukte gebildet; da nicht angenommen werden muß, daß das nicht beobachtete **29** sehr viel schneller als **27a** oxidiert wird, dürfte der Anspruch auf stereospezifische *cis*-Hydroxylierung gerechtfertigt bleiben.

Die Tatsache, daß in regiospezifischen Reaktionen vergleichbarer Verbindungen^{72,92)} der Angriff immer von der den Allylresten abgewandten Seite erfolgt, macht die alleinige Bildung des Diols **27a** verständlich. *)



27a



29

*) **27a**, **26a** und **26b** wurden bereits während der Diplomarbeit dargestellt. Der genaue Strukturbeweis von **27a** auf chemischem Wege konnte erst nach Fertigstellung der Diplomarbeit erbracht werden.

Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 1) jedoch ließ eine eindeutige Aussage zugunsten einer der beiden Strukturen **27a** oder **29** nicht zu. Das entscheidende Argument für die Konfigurationszuordnung ist, daß sich **27a** über die Derivate **27b** und **27d** durch geeignete Basen in hohen Ausbeuten in das *trans*-Benzotrioxid (**19**) überführen läßt (s.u.).

27a wurde auf bekannte Art mit Pyridin/*p*-Toluolsulfonsäurechlorid in das Ditosylat **27b** überführt. **27b** fällt in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 157°C an. Längeres Erwärmen in Methanol führt jedoch zu einem gelben Öl, das nicht mehr kristallisiert und aus einem untrennbaren Gemisch besteht. Sehr wahrscheinlich erfolgen schon unter diesen Bedingungen Folgereaktionen durch Substitution und/oder Epoxidöffnung, begünstigt durch Nachbargruppenbeteiligung des Acetatrestes⁹³).

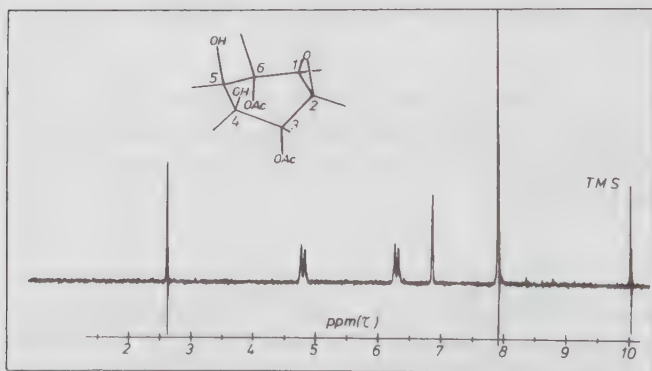
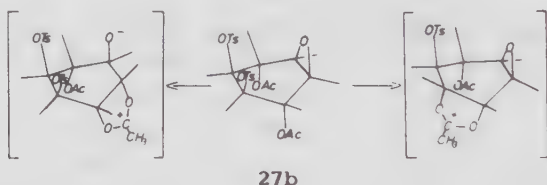


Abb. 1. ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz) von **27a** in $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$.

4.85 τ (m; $J = 6.0$ Hz)	3(6) -H
6.38 τ (m; $J = 6.0$ Hz)	4(5) -H
6.88 τ (m)	1(2) -H
7.90 τ (s)	COCH_3

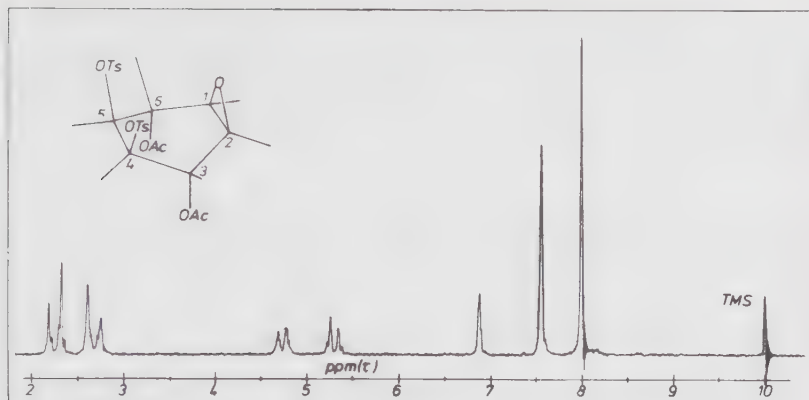


Abb. 2. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **27b** in CDCl_3 .

2.30 τ (m)	2' (6')-H
2.70 τ (m)	3' (5')-H
4.73 τ (m; $J = 6.0$ Hz)	3 (6)-H
5.25 τ (m; $J = 6.0$ Hz)	4 (5)-H
6.88 τ (m)	1 (2)-H
7.55 τ (s)	Tos- CH_3
7.97 τ (s)	COCH_3

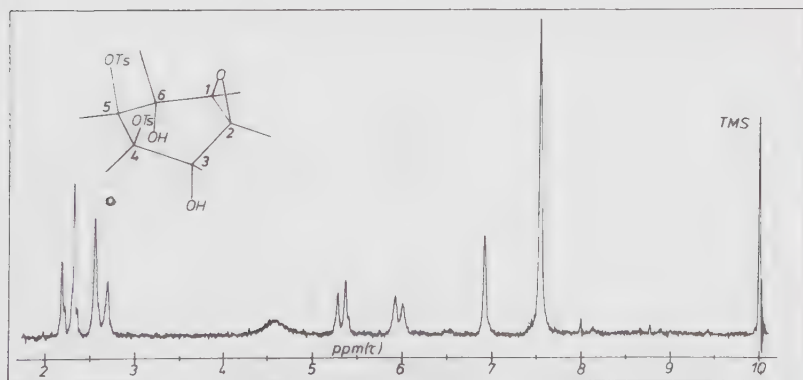


Abb. 3. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **27d** in CDCl_3 .

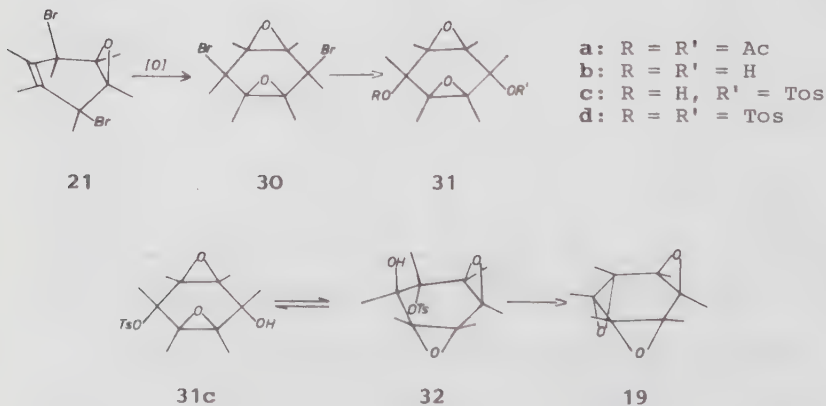
2.30 τ (m)	2' (6')-H
2.70 τ (m)	3' (5')-H
4.60 τ (m)	OH
5.28 τ (m; $J = 6.0$ Hz)	4 (5)-H
5.96 τ (m; $J = 6.0$ Hz)	3 (6)-H
6.89 τ (m)	1 (2)-H
7.58 τ (s)	Tos- CH_3

Die Freisetzung des Diols **27d** aus **27b** gelang einfach und quantitativ durch Ammonolyse. Bei 20 °C in gesättigter methanolischer Ammoniak-Lösung beobachtet man in geringem Maße Monocyclisierung zu **28a***). **27d** fällt in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 192 °C an.

Das ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 3) weist bereits den bei den Verbindungen **27a** und **27b** gewohnten Habitus auf. Im IR-Spektrum fällt besonders die scharfe und intensive OH-Valenzschwingung bei 3500 cm⁻¹ auf, was auf das Fehlen sowohl von inter- als auch von intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen schließen läßt.

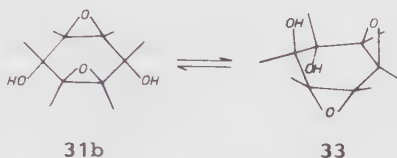
Die Zweifachcyclisierung von **27d** zu **19** erfolgte nach der bei der *cis*-Benzoltrioxid-Synthese bewährten Vorschrift in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) mit Mononatriumglykolat als Base. Das aus Methanol in langen Nadeln auskristallisierende **19** konnte mit über 85proz. Ausbeute bezogen auf **27d** gewonnen werden. Durch Mischschmelzpunkt und Spektrenvergleich wurde **19** eindeutig ausgewiesen.

Eine zweite Synthese für **19**, ebenfalls ausgehend von dem in präparativen Mengen zur Verfügung stehenden 3,6-*endo*-Dibromid **21**, sollte über die Stufen **21** → **30** → **31** → **32** → **19** realisierbar sein.



*) **28a** und **28b** wurden von W. Fritsche⁷⁶⁾ durch gezielte Monoverseifung von **27b** und anschließende Monocyclisierung bzw. von **27d** ausgehend, durch Behandlung mit einem Äquivalent Base dargestellt.

Den Anstoß dazu, die Synthese der Vorstufe **31c** in Angriff zu nehmen waren die Mitteilungen von T. Suami et al.⁹⁴⁾, wonach in alkalischem Medium ein Gleichgewicht zwischen den Diepoxiden **31b** und **33** besteht. Gleiches Verhalten durfte man von den Diepoxiden **31c** und **32** erwarten.



Dazu wurde das Diepoxidibromid **30**, von R. Schwesinger⁸¹⁾ erstmals durch Oxidation von **21** mit Trifluorperessigsäure in hohen Ausbeuten synthetisiert, mit trockenem Tetramethylammoniumacetat in wasserfreiem Aceton zur Reaktion gebracht. Die Aufarbeitung lieferte in fast quantitativer Ausbeute farblose Kristalle, deren Schmelzpunkt⁹⁴⁾ und spektroskopische Daten (IR- und ¹H-NMR-Spektrum) die Struktur **31a** bestätigten. Durch Ammonolyse in mit Ammoniak gesättigtem Methanol konnte in 95proz. Ausbeute das Diol **31b** freigesetzt werden.

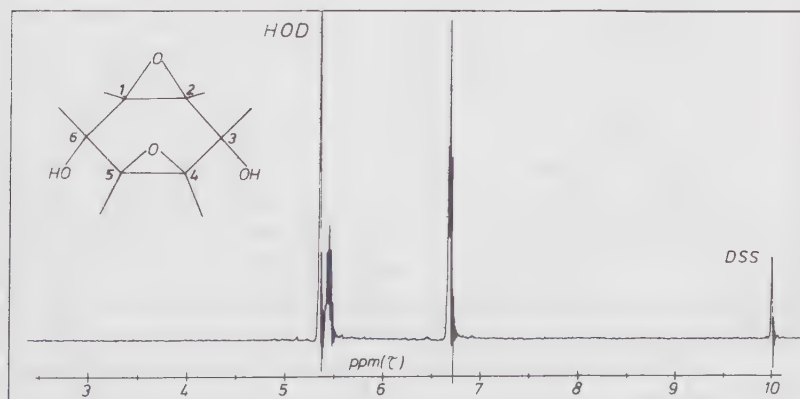


Abb. 4. ¹H-NMR-Spektrum (60 MHz) von **31b** in D₂O.

5.48τ (m)	3(6)-H
6.69τ (m)	1(2,4,5)-H

Die Umsetzung von **31b** in Pyridin mit einem Äquivalent *p*-Tolu-

olsulfonsäurechlorid ergab mit 65proz. Ausbeute das Monotosylat **31c** neben wenig Ditosylat **31d**. Durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Methanol konnten **31c** und **31d** leicht getrennt werden.

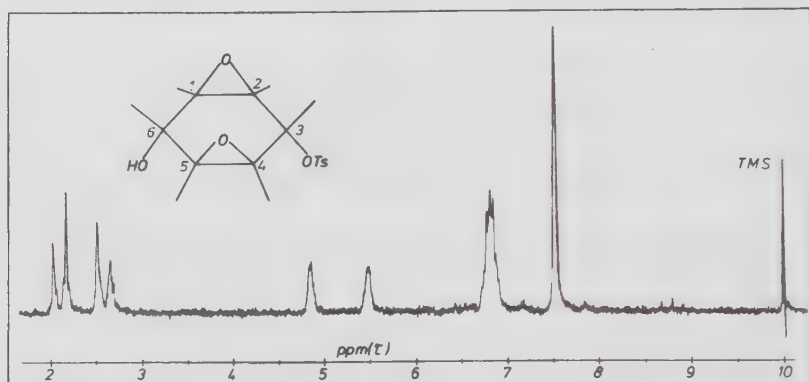


Abb. 5. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **31c** in $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$.

2.10τ (m)	2' (6')-H
2.57τ (m)	3' (5')-H
4.85τ (m)	3-H
5.48τ (m)	6-H
6.81τ (m)	1 (2,4,5)-H
7.52τ (s)	Tos-CH ₃

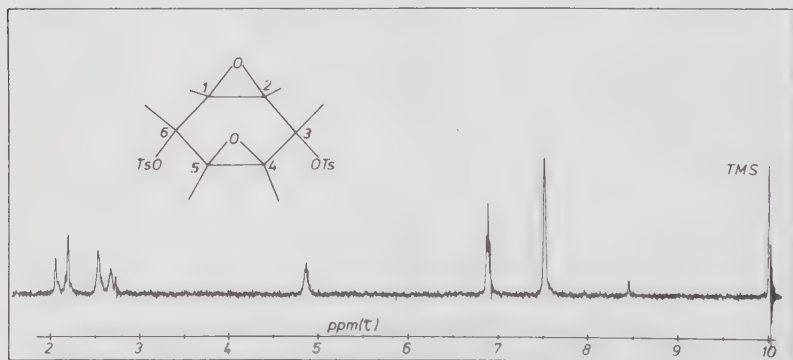
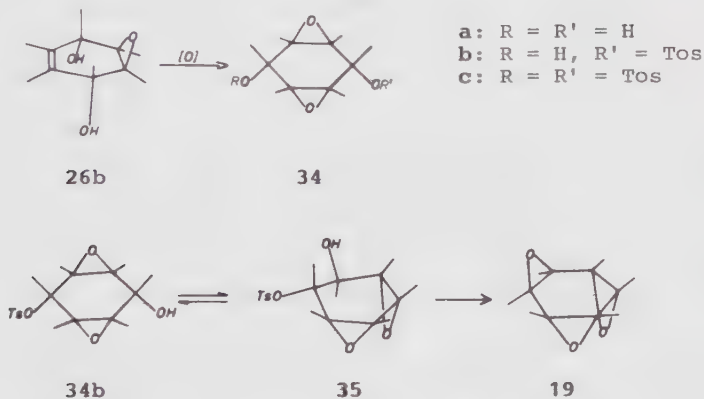


Abb. 6. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **31d** in CDCl_3 .

2.18τ (m)	2' (6')-H
2.60τ (m)	3' (5')-H
4.90τ (m)	3(6)-H
6.88τ (m)	1 (2,4,5)-H
7.51τ (s)	Tos-CH ₃

Die Basenbehandlung von **31c** mit Kalium-*tert.*-butylat in wasserfreiem THF lieferte in 55proz. Ausbeute bezogen auf **31c** *trans*-Benzoltrioxid (**19**). Optimierungsversuche (NaH/THF, NaOCH₂CH₂OH/THF, NaOCH₃/CH₃OH) brachten keine besseren Ergebnisse. Auch konnte das postulierte Zwischenprodukt **32** unter keiner dieser Bedingungen nachgewiesen werden.

Die zweite, prinzipiell gleiche Alternativsynthese für **19** erschloß sich ausgehend von dem 1,2-Anhydrokondurit **26b**, der bisher synthetisch nicht verwertet wurde. Es sollte versucht werden, durch Epoxidation des Bisallylalkohols das 1,4-*trans*-Diepoxid **34a** selektiv darzustellen, das als Monotosylat **34b** eine **31b** analoge Epoxidumlagerung⁹⁵⁾ zu **35** eingehen und somit die Cyclisierung zu **19** erlauben sollte.



26b wurde durch Ammonolyse in mit Ammoniak gesättigtem Methanol aus dem Diacetat **26a** freigesetzt. Die Umsetzung von **26b** mit *m*-Chlorperbenzoesäure in wasserfreiem THF lieferte mit 95proz. Ausbeute ein einheitliches Diepoxid, das durch Vergleich des Schmelzpunktes⁹⁴⁾ und Auswertung der spektroskopischen Daten als 2,3:5,6-Dianhydro-*allo*-inosit (**34a**) ausgewiesen ist. *)

Bei der Umsetzung von **34a** in Pyridin mit einem Äquivalent

*) **26b** und **34a** wurden bereits während der Diplomarbeit⁹¹⁾ synthetisiert und charakterisiert.

p-Toluolsulfonsäurechlorid fiel neben **34b** (75 %) in geringen Mengen das Ditosylat **34c** an. **34b** kristallisiert aus Methanol in farblosen Kristallen vom Schmp. 109 °C.

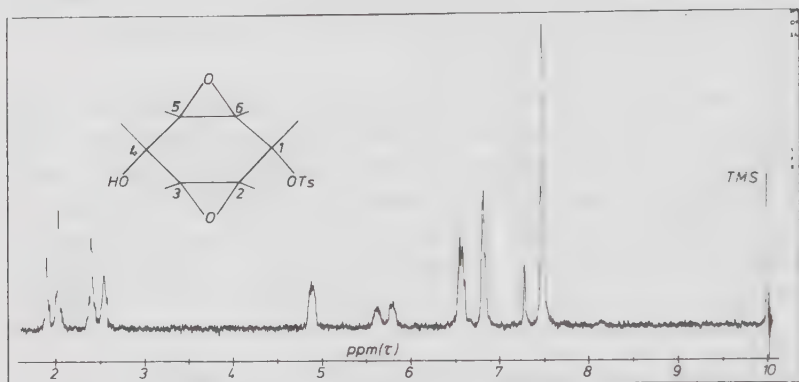


Abb. 7. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **34b** in CDCl_3 .

1.96τ (m)	2' (6')-H
2.43τ (m)	3' (5')-H
4.85τ (m)	1-H
5.68τ (m; $J = 10$ Hz)	4-H
6.53τ (m)	2 (3)-H
6.80τ (m)	5 (6)-H
7.33τ (d; $J = 10$ Hz)	OH

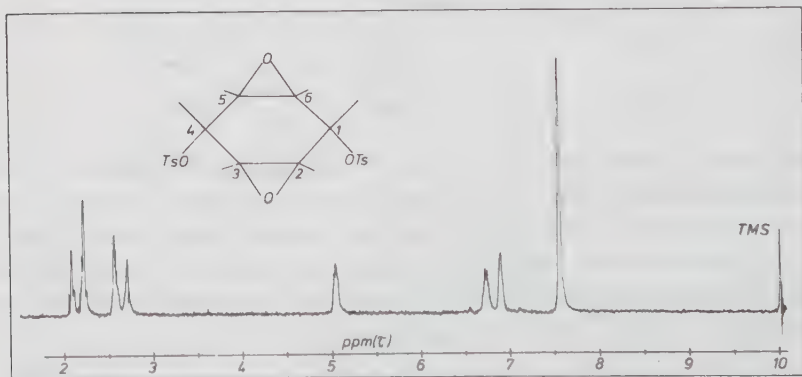
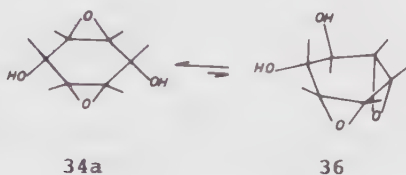


Abb. 8. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **34c** in CDCl_3 .

2.20τ (m)	2' (6')-H	6.73τ (m)	2 (3)-H
2.60τ (m)	3' (5')-H	6.90τ (m)	5 (6)-H
5.06τ (m)	1 (4)-H	7.58τ (s)	Tos-CH ₃

Die Umsetzung von **34b** mit verschiedenen Basen in verschiedenen Lösungsmitteln brachten jedoch nicht den erhofften Erfolg. Die mäßigen Ausbeuten (< 20 %) lassen sich durch Untersuchungen von T. Saami et al.⁹⁴⁾ erklären, wonach das Gleichgewicht zwischen **34a** und **36** stark auf der Seite von **34a** liegt.



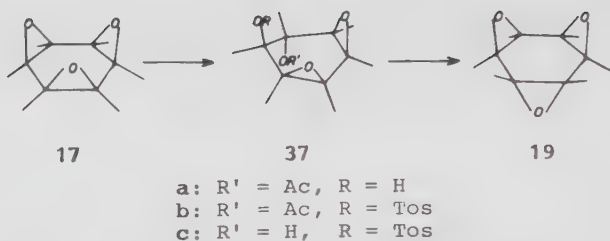
Ähnlich dürfte das Gleichgewicht zwischen **34b** und **35** liegen und so Konkurrenzreaktionen, von **34b** ausgehend, begünstigen.

2.A.2. Diskussion

Mit einer Gesamtausbeute von 58 % bezogen auf das 3,6-*endo*-Dibromid **21** ist die auf S. 9 beschriebene Synthese des *trans*-Benzoltrioxids (**19**) den eingangs zitierten Verfahren klar überlegen. Der präparative Wert wird dadurch unterstrichen, daß die Zwischenstufen leicht kristallisieren sowie thermisch stabil und luftunempfindlich sind.

Die Varianten II und III (S. 12 und 15) sind weniger als Alternativsynthesen für **19** wichtig als vielmehr dadurch, daß auf diese Weise die Dianhydroinosite **31b** und **34a** leicht dargestellt werden können. Ausgehend von **31b** ergibt sich (s. Kap. 2.B.5) eine ergiebige Darstellung des Antibiotika-Bausteins Actinamin (**6**).

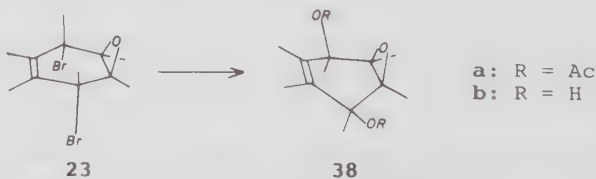
Ein weiterer Zugang zu **19** wurde parallel in unserem Arbeitskreis von H.W. Schneider⁹⁶⁾ erarbeitet. Selektive Monoöffnung von *cis*-Benzoltrioxid (**17**) mit Natriumacetat in Eisessig führte mit 95proz. Ausbeute zum 1,2:3,4-Dianhydro-inosit-Derivat **37a**, das über die Zwischenstufen **37b** und **37c** in das *trans*-Benzoltrioxid (**19**) überführt werden konnte. Bei einer Gesamtausbeute von 76 % bezogen auf **17** hat dieses Verfahren den Vorteil eines geringeren Arbeitsaufwandes.



2.A.3. Untersuchungen der *cis*-Hydroxylierung am 3,6-disubstituierten 1,4-Cyclohexadien-epoxid-System

Im Zusammenhang mit der Frage nach den sterischen und elektronischen Einflüssen der Substituenten in den Cyclohexadien-1,4-epoxiden auf Geschwindigkeit und Stereochemie der *cis*-Hydroxylierung wurden zusätzlich zu den untersuchten Dibromid **21** und Diacetat **26a** das isomere Diacetat **38a** und das Dichlorid **43** studiert. Dabei stand die Frage im Vordergrund, inwieweit *exo-cis*-Hydroxylierung erfolgt, wenn infolge sterischer Hinderung (siehe Dibromid **21**⁹¹⁾ die ansonsten bevorzugte *endo-cis*-Hydroxylierung⁹⁷⁾ zurückgedrängt wird.

Die Darstellung des O,O'-Diacetyl-2,3-anhydrokondurit **38a** gelang analog **26a** unter S_N2 -Bedingungen durch Substitution von **23** mit Tetramethylammoniumacetat in wasserfreiem Aceton.



Die Struktur des in langen farblosen Nadeln vom Schmp. 87°C anfallenden Diacetats **38a** ist durch spektroskopische Daten gesichert.

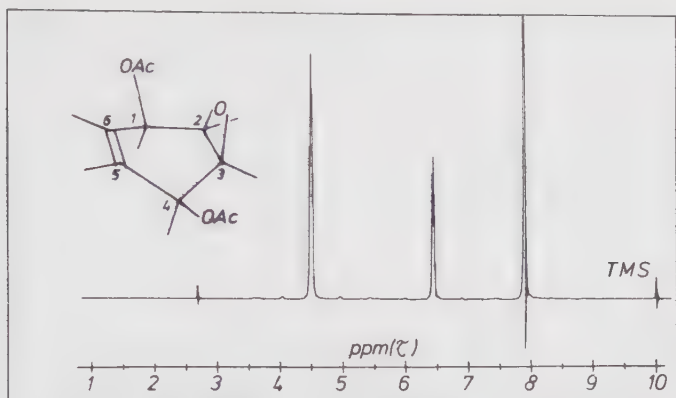
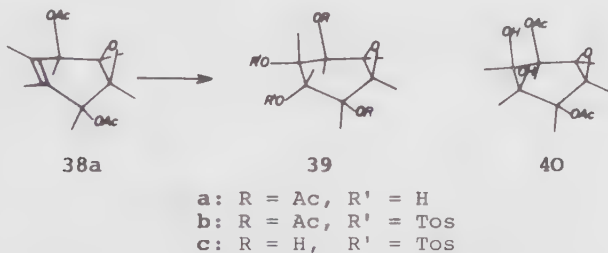


Abb. 9. ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz) von **38a** in CDCl_3 .

4.50 τ (m)	1(4,5,6)-H
6.47 τ (m)	2(3)-H
7.91 τ (s)	COCH_3

Die analog durchgeführte Oxidation mit KMnO_4 in mit MgSO_4 -gepuffertem wäßrigen Ethanol lieferte nach Totalumsatz (DC-Kontrolle) in 88proz. Ausbeute ein einheitliches kristallines Produkt, dessen ^1H -NMR-Spektrum jedoch keine eindeutige Entscheidung zwischen den Strukturen **39a** und **40** zuließ.



Die gemessene Kopplung $J_{1,6}$ bzw. $J_{4,5}$ von ca. 6 Hz entspricht zwar ziemlich genau dem Mittelwert einer $J_{e,e}$ - und $J_{a,a}$ -Kopplung, wie sie in Struktur **39a** infolge freier Beweglichkeit des Cyclohexanringes erwartet wird, kann aber nicht eindeutig die Struktur **40** - $J_{e,a} \approx 4 \text{ Hz}$ - ausschließen⁹⁸⁾.

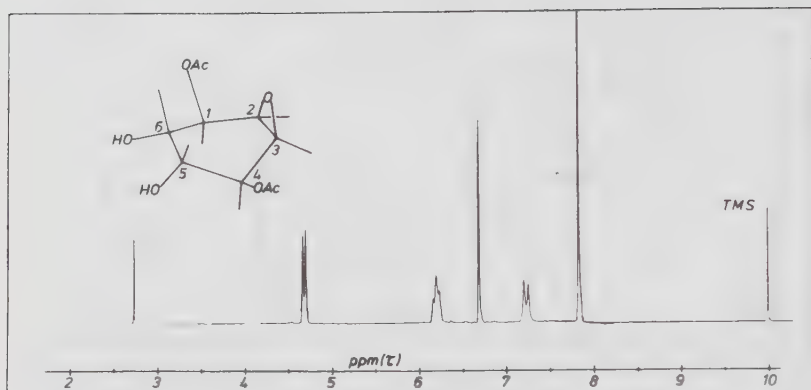
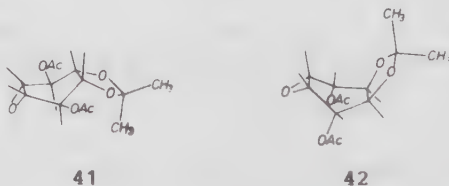


Abb. 10. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **39a** in CDCl_3 .

4.70 τ (d; $J = 6.0$ Hz)	1(4)-H
6.21 τ (m)	5(6)-H
6.70 τ (s)	2(3)-H
7.23 τ (d; $J = 6.0$ Hz)	OH
7.85 τ (s)	COCH_3

Mehr Information zur Struktur erhoffte man sich aus dem Vergleich der ^1H -NMR-Daten des Derivates **42** und des Derivates **41** bekannter Struktur.

In 2,2-Dimethoxypropan als Lösungsmittel konnten aus den Diolen **27a** und **39a** durch Umketalisierung in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure quantitativ die kristallinen Ketale **41** und **42** erhalten werden.



Im einen Fall (**41**) enthält das 60-MHz-Spektrum jedoch keine direkt meßbaren Kopplungskonstanten, im anderen (**42**) sind die Kopplungskonstanten wenig typisch; die zusätzliche *cis*-Ketalgruppierung bewirkt eine Fixierung des Sechsrings in einer unsymmetrischen Konformation (zwischen *skew*- und *boat*-Konformation)⁹⁹.

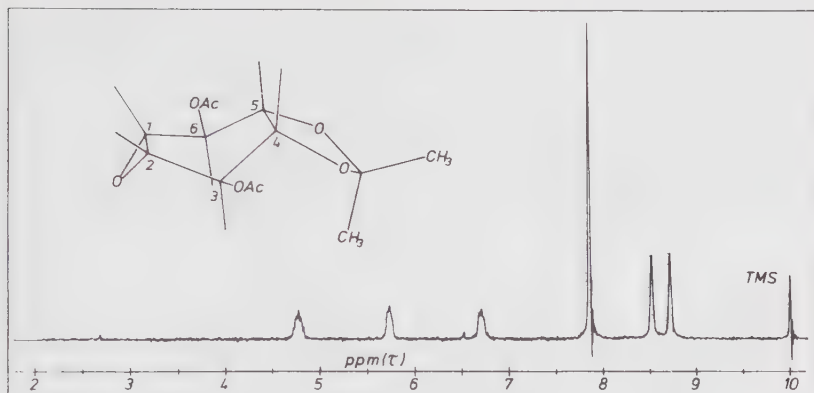


Abb. 11. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **41** in CDCl_3 .

4.75 τ (m)	3(6) -H
5.71 τ (m)	4(5) -H
6.70 τ (m)	1(2) -H
7.85 τ (s)	COCH_3
8.50 τ (s)	CH_3
8.71 τ (s)	CH_3

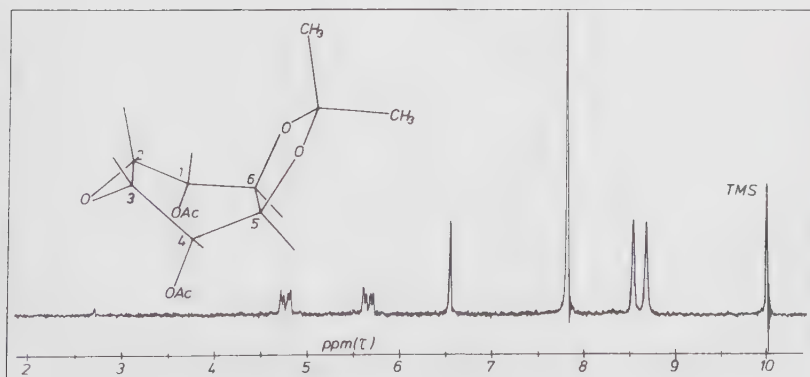


Abb. 12. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **42** in CDCl_3 .

4.70 τ (m)	1(4) -H
5.65 τ (m)	5(6) -H
6.54 τ (s)	2(3) -H
7.81 τ (s)	COCH_3
8.53 τ (s)	CH_3
8.70 τ (s)	CH_3

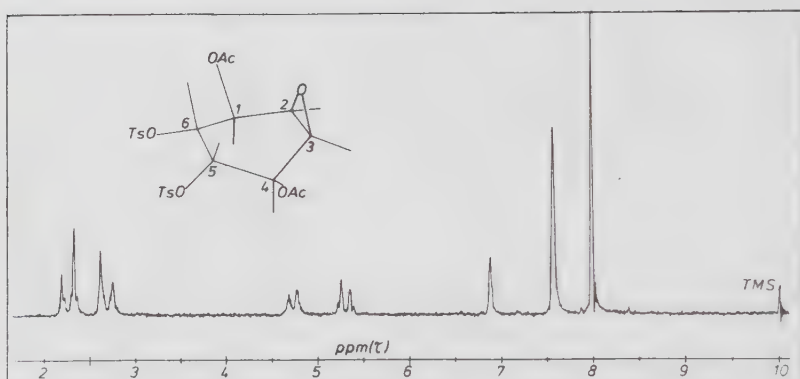


Abb. 13. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **39b** in CDCl_3 .

2.30 τ (m)	2' (6')-H
2.70 τ (m)	3' (5')-H
4.71 τ (m; $J = 6.0$ Hz)	1 (4)-H
5.28 τ (m; $J = 6.0$ Hz)	5 (6)-H
6.85 τ (m)	2 (3)-H
7.56 τ (s)	Tos- CH_3
8.00 τ (s)	COCH_3

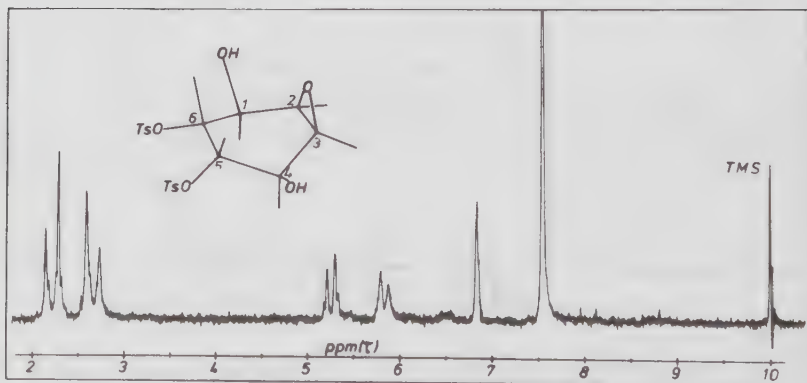
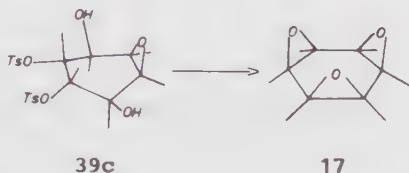


Abb. 14. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **39c** in $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$.

2.30 τ (m)	2' (6')-H
2.70 τ (m)	3' (5')-H
5.25 τ (m; $J = 6.0$ Hz)	5 (6)-H
5.82 τ (m; $J = 6.0$ Hz)	1 (4)-H
6.83 τ (m)	2 (3)-H
7.58 τ (s)	Tos- CH_3

Letztlich bewiesen wurde die Struktur **39a** auf chemischem Wege durch die Darstellung des *cis*-Benzoltrioxids (**17**) über die Zwischenstufen **39b** und **39c**. Hierzu wurde **39a** auf konventionellem Wege in Pyridin mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zu **39b** verestert (98 %, farblose Kristalle). Die Ammonolyse in Methanol lieferte quantitativ das kristalline Diol **39c**. Letzteres gibt bei der Behandlung mit Natriumglykolat in wasserfreiem THF in 86proz. Ausbeute das *cis*-Benzoltrioxid (**17**).



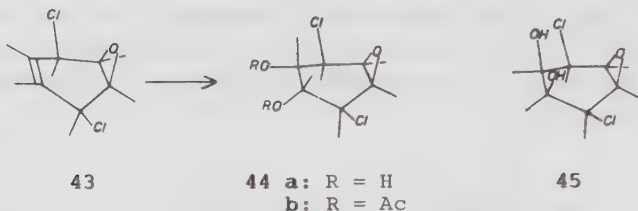
Nachdem in unserem Arbeitskreis von R. Schwesinger⁸¹⁾ eine Synthese für das 3,6-*endo*-Dichlorid **43** erarbeitet worden war, hatte man eine Verbindung zur Verfügung, die weitere Aussagen bezüglich sterischer und induktiver Effekte der 3,6-Allylsubstituenten auf die Geschwindigkeit und Stereochemie der *cis*-Hydroxylierung erlauben sollte. Vergleicht man die *van-der-Waals*-Radien von Br (2.0 Å), Cl (1.8 Å) und O (1.4 Å)¹⁰⁰⁾, so dürfte in **43** der sterische Einfluß der Chloratome auf die Doppelbindung genau zwischen dem bei **21** und dem bei **38a** liegen, berücksichtigt man in **38a** einen zusätzlichen Effekt, hervorgerufen durch die Acylgruppen.

Im Zusammenhang mit den vorliegenden Ergebnissen, wonach das 3,6-*endo*-Dibromid **21** mit *cis*-hydroxylierenden Agenzien keine Reaktion eingeht, 3,6-*endo*-Diacetat **38a** hingegen unter schonenden Hydroxylierungsbedingungen in 88proz. Ausbeute das Diol **39a** liefert, war es wichtig zu wissen, wie sich **43** verhält.

Sofern **43** - im Gegensatz zum Dibromid **21** - *cis*-hydroxylierbar sein sollte, wäre eine Voraussetzung zur Vereinfachung der auf S. 8 skizzierten Synthese für **19** erfüllt.

Erste Hydroxylierungsversuche mit **43** in wäßrigem Ethanol und wäßrigem Aceton¹⁰¹⁾ blieben erfolglos. Erst der Versuch in *tert.*-Butylalkohol bei Raumtemperatur und mit dreifachem Überschuß an KMnO_4 lieferte in 75proz. Ausbeute ein einheitliches kristallines

Produkt, dessen Elementaranalyse, IR- und ^1H -NMR-Spektrum das Vorhandensein eines Diols der Struktur **44a** oder **45** bestätigte.



Die gemessene Kopplungskonstante (5.5 Hz) sprach zwar aus den auf den Seiten 19/20 diskutierten Gründen für die Struktur **44a**, Cyclisierungsversuche sollten jedoch den genauen Strukturbeweis erbringen.

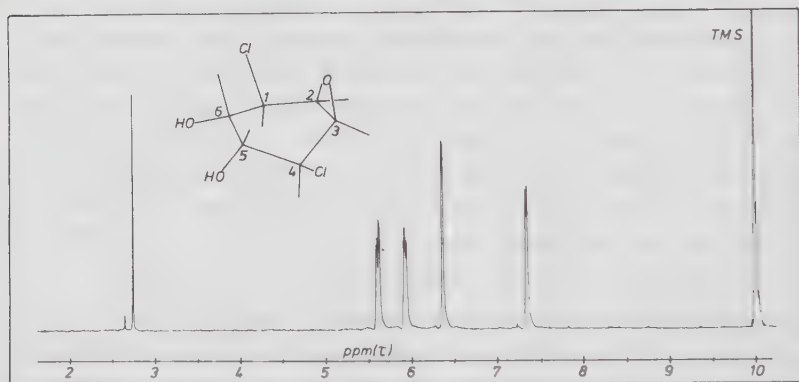


Abb. 15. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **44a** in CDCl_3 .

5.60 τ (dd; $J = 5.5, 2.0$ Hz)	1(4)-H
5.92 τ (m; $J = 5.5$ Hz)	5(6)-H
6.35 τ (d; $J = 2.0$ Hz)	2(3)-H
7.33 τ (d; $J = 3.0$ Hz)	OH

Versuchsbedingungen (THF, Natriumglykolat, 20 $^{\circ}\text{C}$) unter denen das in seiner Struktur vergleichbare Diol **39c** in hohen Ausbeuten cyclisiert, erbrachten keine Reaktion. Andere bewährte Methoden der Epoxidbildung wie $\text{NaOCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ oder Kalium-*tert.*-butylat/THF blieben ebenfalls erfolglos. Selbst unter drastischen Bedingungen (Dimethoxyethan/ NaH , 80 $^{\circ}\text{C}$, 5 h) konnte zu 80 % nur Ausgangsprodukt neben Zersetzungsprodukten isoliert werden.

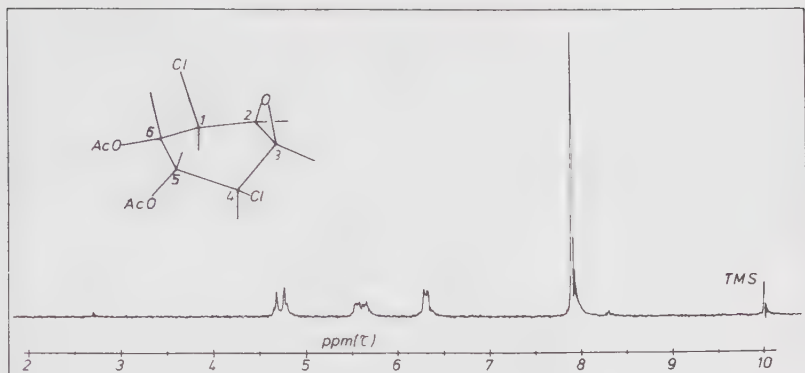


Abb. 16. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **44b** in CDCl_3 .

4.70 τ (m; $J = 6.0$ Hz)	5 (6) -H
5.60 τ (m)	1 (4) -H
6.35 τ (m)	2 (3) -H
7.91 τ (s)	COCH_3

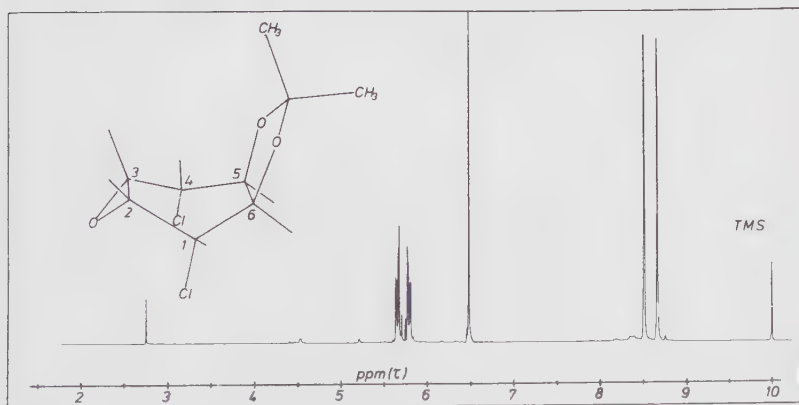
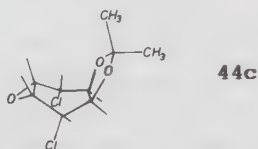


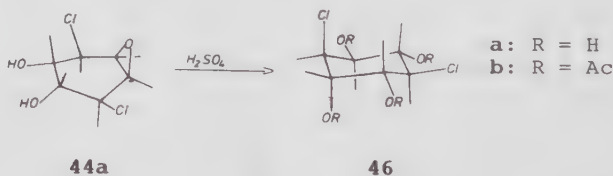
Abb. 17. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **44c** in CDCl_3 .

5.60 - 5.87 τ (m)	1 (4,5,6) -H
6.48 τ (s)	2 (3) -H
8.52 τ (s)	CH_3
8.67 τ (s)	CH_3

Dieser Befund sprach sehr für **45** - es sei denn, daß die Qualität der Chloratome als Abgangsgruppe nicht ausreicht. Um diese Diskrepanz zwischen J -Werten zugunsten von **44a** und chemischer Resistenz zugunsten von **45** zu klären, wurden weitere Derivate des Hydroxylierungsproduktes gewonnen. Doch weder die ^1H -NMR-Daten des Diacetates **44b** noch die des Ketals **44c** ließen eine Entscheidung zu. Die Gründe hierfür sind die gleichen wie die bei **39a**.



Letztlich Klarheit über die Struktur verschaffte die saure Hydrolyse. Nach 5 h Reaktionszeit in 2 N H_2SO_4 bei 100°C konnte ein einheitliches kristallines Produkt isoliert werden, dessen Struktur nach der Acetylierung mit Pyridin/Essigsäureanhydrid als Tetraacetat **46b** des 1,4-Dichlor-1,4-didesoxi-*chiro*-inosit (**46a**) mittels ^1H -NMR-Spektroskopie bewiesen ist.



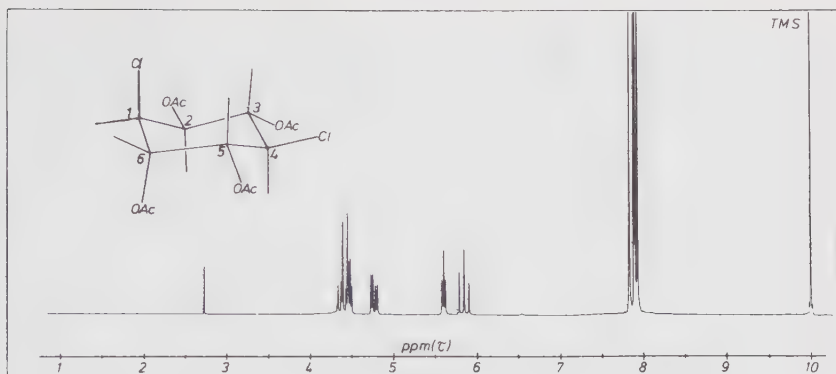


Abb. 18. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **46b** in CDCl_3 .

4.38 - 4.53 τ (m)	2(3,5)-H
4.75 τ (dd; $J = 4.0, 10.5$ Hz)	6-H
5.62 τ (t; $J = 4.0$ Hz)	1-H
5.85 τ (t; $J = 10.5$ Hz)	4-H
7.84 τ (s)	COCH_3 (a)
7.90 τ (s)	COCH_3 (e)
7.92 τ (s)	COCH_3 (e)
7.95 τ (s)	COCH_3 (e)

2.A.4. Diskussion

Ebenso wie das 3,6-*exo*-Dibromid **23**⁷²⁾ und das 3,6-*exo*-Diacetat **26a** konnte das 3,6-*endo*-Diacetat **38a** in guten Ausbeuten *cis*-hydroxyliert werden. In allen drei Fällen erfolgte der Angriff von der zu den 3,6-Substituenten abgewandten Seite, wie nachfolgende Cyclisierungsversuche eindeutig bewiesen.

Bemühungen, auf analoge Weise das 3,6-*endo*-Dichlorid zu hydroxylieren, schlugen fehl. Erst drastischere Bedingungen (erhöhte Temperatur, dreifacher Überschuß an KMnO_4) lieferten in 75proz. Ausbeute das Diol **44a**, dessen Struktur über das Hydrolyseprodukt **46b** bewiesen werden konnte.

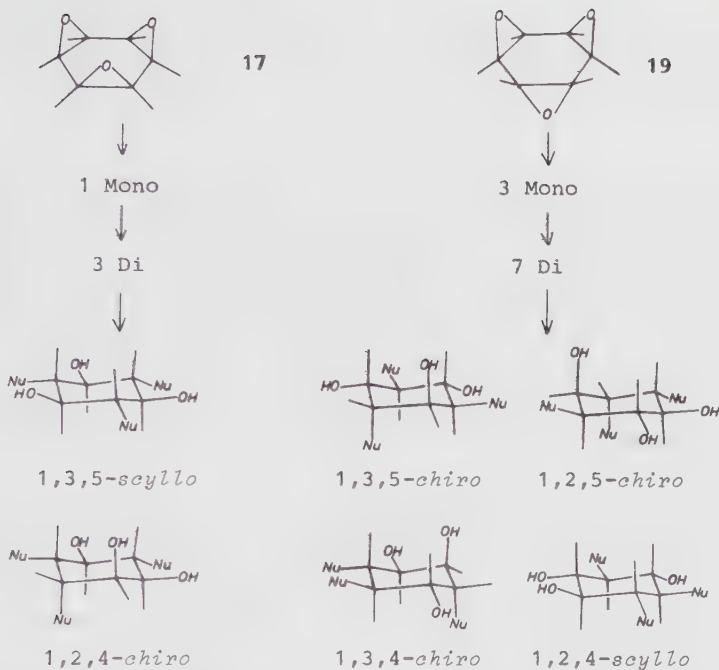
Etwas überraschend kam der Befund, daß **44a**, vergleicht man mit **39c** oder **27d**, unter den oben beschriebenen Bedingungen nicht cyclisiert. Das Scheitern der Versuche kann mannigfache Gründe haben; wesentlich scheinen uns sterische und elektronische Fakto-

ren zu sein, wonach infolge einer elektrostatischen Wechselwirkung des Epoxidsauerstoffs mit dem sperrigen Chloratom offensichtlich die zum Ringschluß notwendigen 1,2-diaxialen Positionen¹⁰²⁾ verhindert werden. Diese unterschiedlich konformationellen Gegebenheiten zwischen dem Diacetat **39a** und dem Dichlorid **44a** spiegeln sich deutlich wider in deren ¹H-NMR-Spektren (Abb. 10, S. 20; Abb. 15, S. 24): während in **39a** keine Kopplung zwischen den Epoxidprotonen und den benachbarten Protonen auftritt, übereinstimmend mit der raschen Inversion zweier identischer Halbsesselkonformationen¹⁰³⁾, findet man bei **44a** eine Kopplung von 2 Hz zwischen Epoxidprotonen und benachbarten Protonen.

Reichen für die *cis*-Hydroxylierung in **38a** noch schonende Oxidationsbedingungen aus, so braucht es für eine Reaktion mit **43** erhöhte Temperatur und großen Überschuß an Oxidationsmittel. Zusammenspiel induktiver als auch sterischer Effekte dürften für den Unterschied **38a/43** nur mehr erhöhte sterische Hinderung durch die großen Brom-Reste für den Unterschied **43/21** verantwortlich sein; in dem Sinne, daß weniger der direkte sterische Einfluß der Bromatome auf die Doppelbindung als vielmehr die aus einer elektrostatischen Wechselwirkung der sperrigen Bromreste mit dem Epoxidsauerstoff (vergleichbar dem anomeren Effekt¹⁰⁴⁾) bewirkte Konformationsänderung (abgeflachte Wannenkonformation) einen Angriff auf die Doppelbindung sowohl von der Unterseite als auch von der Oberseite erschwert.

2.A.5. Reaktionen von *trans*-Benzoltrioxid (**19**) mit Nucleophilen

An *cis*-Benzoltrioxid (**17**) hatten wir schon den Wert dieses dreifachen Epoxids für die Darstellung polyfunktioneller Cyclohexane mit zahlreichen Beispielen belegt. Wie die nachstehende Gegenüberstellung zeigt, wird durch die *trans*-Orientierung in **19**, d.h. durch die verringerte Symmetrie, die Zahl der isomeren Reaktionsprodukte bei der nucleophilen Öffnung größer.



So stehen den zwei Dreifachöffnungsprodukten von 17 hier vier gegenüber*). Gerade wegen dieser potentiell größeren Komplexität war es wichtig, den Einfluß sterischer und elektronischer Effekte bei der Öffnung mit unterschiedlichen Nucleophilen zu eruieren.

Mechanistische Untersuchungen¹⁰⁵⁾ beweisen einen S_N2 -Mechanismus für die Epoxid-Ringöffnung. Sind die Epoxid-C-Atome unterschiedlich substituiert, so findet der Angriff im alkalischen und neutralen Milieu aus sterischen Gründen bevorzugt am geringer substituierten C-Atom statt. Säurekatalyse hebt diese Stereoselektivität auf; aufgrund induktiver und hyperkonjugativer Effekte kommt es unter diesen Bedingungen auch zur Bildung des "abnormen" Produkts durch Angriff am stärker gehinderten C-Atom. Geht man zu cyclischen Epoxiden über, deren Epoxid-C-Atome gleichen Substitutionsgrad aufweisen, so beobachtet man infolge sterischer und elektronischer Einflüsse in abgeschwächter Form Regioselektivität.

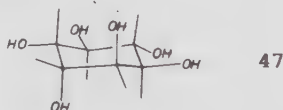
Mit der Frage der Orientierung beim Erstangriff bzw. bei der Öffnung des zweiten Epoxidrings hat sich K.-H. Müller in seiner

*) Gilt nur unter Ausschluß von Epoxidumlagerungen.

Diplomarbeit bereits beschäftigt¹⁰⁶⁾. Meine eigenen Untersuchungen haben sich auf die Produktanalyse nach Öffnung aller drei Epoxid-
ringe beschränkt.

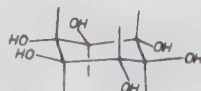
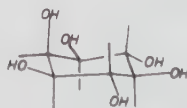
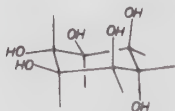
a) Saure Hydrolyse

Die saure Hydrolyse sollte - statistisch - *chiro*- und *scyllo*-Inosit im Verhältnis 3:1 liefern. Tatsächlich isolierte man in 98proz. Ausbeute nach Behandeln von 19 mit verd. H_2SO_4 (Totalumsatz nach 3 h, 100 °C) ausschließlich den *chiro*-Inosit (47). PC- und 1H -NMR-spektroskopische Kontrolle haben keinen Hinweis auf den *scyllo*-Inosit ergeben; dabei wären Anteile von < 1 % unter den gegebenen Bedingungen erkannt worden.



b) Basische Hydrolyse

Im Falle der basischen Hydrolyse ist insofern mit zusätzlichen Komplikationen zu rechnen, als dabei "Epoxidwanderungen" eintreten können. Eine Öffnung unter Einbeziehung aller möglichen Umlagerungen nach der Mono- und Disubstitution hätte die Produkte *chiro*-Inosit (47), *muco*-Inosit (48), *myo*-Inosit (49) und *scyllo*-Inosit (50) im Verhältnis 12:4:4:3 zur Folge.

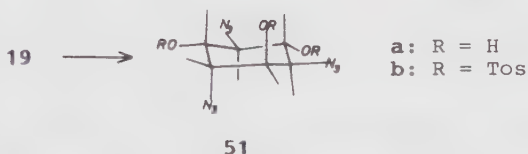


Behandeln mit verd. $Ba(OH)_2$ -Lösung (Totalumsatz nach 5 h, 100 °C) lieferte ein kristallines Produkt, das sich mittels Papierchromatographie¹⁰⁷⁾ (Phenol/Wasser 4:1) in vier Komponenten auftrennen ließ. Die vier Inosite 47, 48, 49 und 50 konnten eindeutig durch Vergleich mit authentischen Proben identifiziert werden. Dabei entstanden der *chiro*- und *muco*-Inosit (47 und 48) im

Verhältnis von ca. 70:30, während der *myo*- und der *scyllo*-Inosit (49 und 50) nur spurenweise (< 1 %) auftraten.

c) Öffnung mit N_3^-

Die Öffnung von 19 mit dem leicht polarisierbaren Azid-Ion¹⁰⁸⁾ wurde mit einem Überschuß an NaN_3 in $MgCl_2$ -gepuffertem Methanol durchgeführt. Wegen der Gefährlichkeit der Produkte¹⁰⁹⁾ wurde ohne zu isolieren in Pyridin/*p*-Toluolsulfonsäurechlorid verestert, das Öffnungsprodukt als Tritosylat 51b charakterisiert.



Die Struktur des in farblosen Kristallen vom Schmp. 144 °C anfallenden (88 %) Tritosylats 51b konnte eindeutig mit 1H -NMR-Spektroskopie bestätigt werden.*)

*) Bei späteren Untersuchungen von K.-H. Müller mit dem Ziel, die Synthese des *cis*-Benzoltriimins aus *cis*-Benzoltrioxid auf die *trans*-Verbindung zu übertragen, konnten in geringen Mengen neben 51b das *chiro*-Isomer 52 und das *scyllo*-Isomer 53 gefunden werden.



52



53

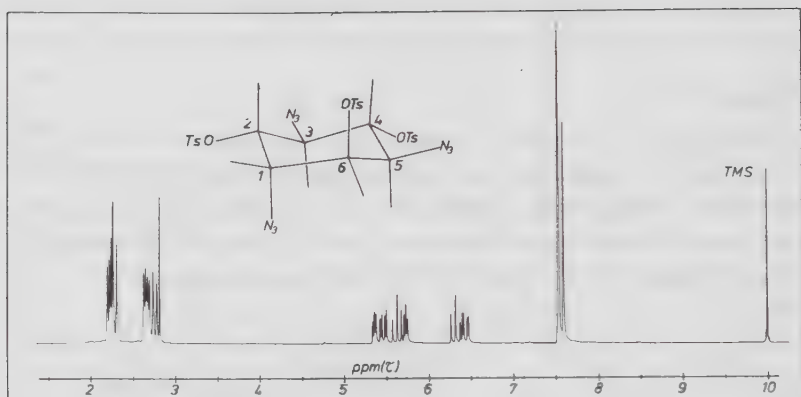
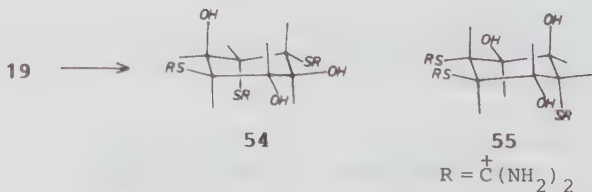


Abb. 19. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **51b** in CDCl_3 .

5.30 τ (t; $J = 3.5$ Hz)	6-H
5.41 τ (dd; $J = 3.5, 10.0$ Hz)	2-H
5.57 τ (t; $J = 10.0$ Hz)	4-H
5.68 τ (t; $J = 3.5$ Hz)	1-H
6.26 τ (t; $J = 10.0$ Hz)	3-H
6.39 τ (dd; $J = 3.5, 10.0$ Hz)	5-H
7.50 τ (s)	Tos-CH ₃ , C-2,4
7.60 τ (s)	Tos-CH ₃ , C-6

d) Öffnung mit Thioharnstoff/Schwefelsäure

Setzt man **19** mit überschüssigem Thioharnstoff in wässrig saurem Medium (H_2SO_4) um, so wird bei 20 °C, 10 d, Totalumsatz die saure Hydrolyse vermieden: in über 90proz. Ausbeute isoliert man ein Gemisch von Trisisothiuroniumsalzen, das sich wie die ^{13}C -NMR-Analyse ergab, aus den *chiro*-Isomeren **54** und **55** im Verhältnis 9:1 zusammensetzt.



Durch fraktioniertes Umkristallisieren aus wässrigem Methanol konnte **54** rein gewonnen werden, wie das ^1H -NMR-Spektrum eindeutig bestätigt.

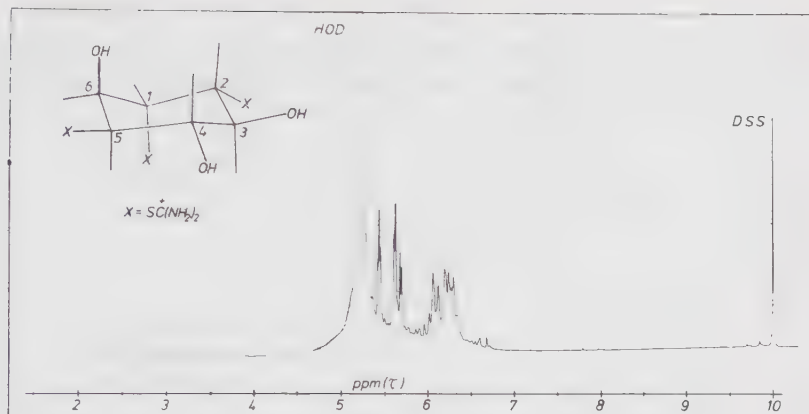


Abb. 20. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **54** in D_2O .

5.45 τ (t; $J = 2.0$ Hz)	1-H
5.60 τ (dd; $J = 2.0, 8.0$ Hz)	2(5)-H
6.00 - 6.45 τ (m)	3(4,6)-H

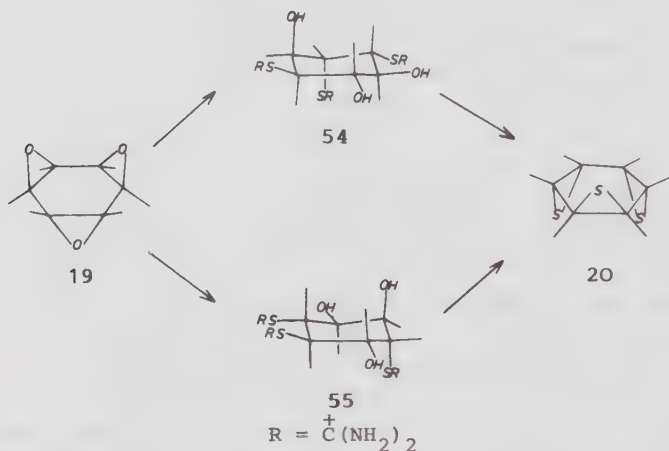
Die obigen Befunde lassen ohne detaillierte Kenntnisse hinsichtlich der jeweiligen Vorstufen keine grundsätzlichen Aussagen bezüglich der eingangs formulierten mechanistischen Problematik zu. Als wichtigstes Ergebnis kann aber festgehalten werden, daß die "Azidöffnung" selektiv das aus einem 1,3,5-Angriff resultierende Produkt, die "Thioharnstofföffnung" selektiv das aus einem 1,2,5-Angriff resultierende Produkt liefert.

Damit wird ein erster charakteristischer Unterschied zum *cis*-Benzoltrioxid (**17**) erkennbar; letzteres hatte unter gleichen Bedingungen mit diesen Nucleophilen jeweils hochselektiv die 1,2,4-*ortho*-Produkte ergeben. Diese Untersuchungen zur Frage der Regio-selektivität wird unter Einsatz weiterer Nucleophile weitergeführt (K.-H. Müller¹¹⁰).

2.A.6. Darstellung des *trans*-Benzoltriseepisulfid (**20**)

Mit **19** stand die anscheinend ideale Ausgangsverbindung für die Synthese des bislang noch unbekannten *trans*-Benzoltriseepisulfids (**20**) zur Verfügung. In den aus **19** zugänglichen Trisisothiouroniumsalzen **54** und **55** ist die Stellung der Substituenten derart, daß

konkurrierende Prozesse wie 1,4-Sulfidbildung und 1,2:4,5-Bisepi-sulfidbildung ausgeschlossen sind. Zudem ist jeweils ein "OH/SR-Paar" in der Vorzugskonformation *trans*-diaxial.*)



In Anlehnung an die Bedingungen der Herstellung des *cis*-Benzoltriseepisulfids⁷⁸⁾ wurde zur Freisetzung von 20 die wäßrige Lösung von 54 und 55 mit Na_2CO_3 behandelt und die entstandene Emulsion mehrfach mit $CHCl_3$ extrahiert. Nach dem Reinigen über Al_2O_3 konnten aus CCl_4 bei $-30^\circ C$ farblose Nadeln (50 %) erhalten werden.

20 ist sehr labil; im festen Zustand tritt bereits bei $0^\circ C$ allmähliche Zersetzung ein. Bei Raumtemperatur erfolgt rasche Zersetzung unter Verfärbung nach gelb. In 0.1 M Lösung ist die Verbindung bei $-20^\circ C$ über Tage haltbar. Wegen der Unbeständigkeit ließen sich bisher keine Elementaranalyse und kein IR-Spektrum anfertigen. Deutlich manifestiert sich die Struktur von 20 im ^{13}C -NMR- und 1H -NMR-Spektrum; letzteres weist große Ähnlichkeit mit dem Spektrum des *trans*-Benzoltrioxids (19) auf.

Wie beim isomeren *cis*-Benzoltriseepisulfid wird beim Erwärmen einer $CDCl_3$ -Lösung 1H -NMR-spektroskopisch lediglich Benzol als

*) Nach jüngsten Ergebnissen von K.-H. Müller wird das *cis*-Benzoltriimin auch ausgehend vom Tri-O-*p*-toluolsulfonyl-1,3,5-triazido-1,3,5-tridesoxi-scylo-inositol mit all-äquatorialer Vorzugskonformation erhalten.

monomeres Produkt beobachtet. Aus den relativen Geschwindigkeiten der Abnahme von **20** und der Zunahme von Benzol muß auch hier auf die Bildung von Oligomeren geschlossen werden, die sich unter Freisetzung von Schwefel und Benzol zersetzen¹¹¹⁾.

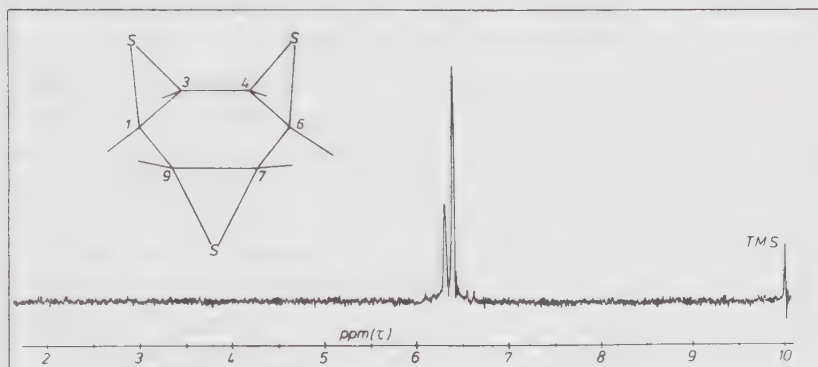


Abb. 21. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **20** in CDCl_3 .

6.35 τ (m)	7 (9) -H
6.40 τ (m)	1 (3,4,6) -H

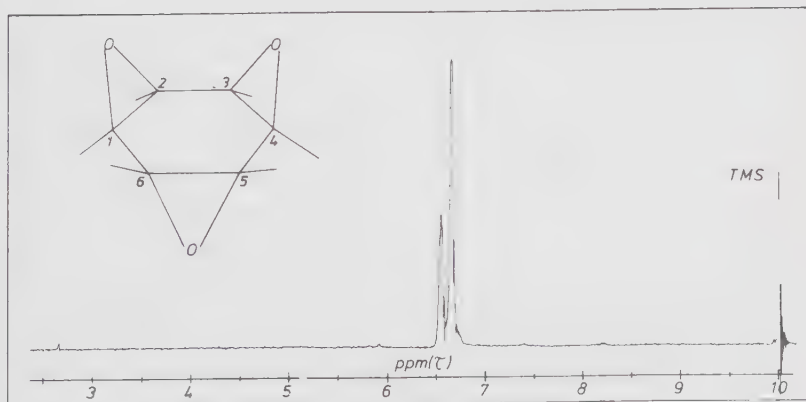


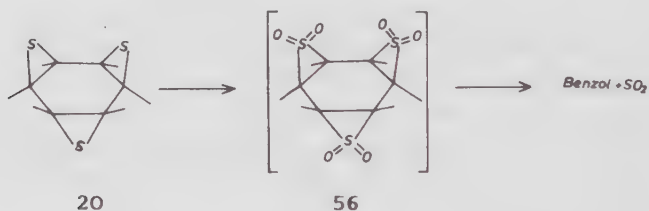
Abb. 22. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **19** in CDCl_3 .

6.54 τ (m)	5 (6) -H
6.65 τ (m)	1 (2,3,4) -H

2.A.7. Reaktionen von *trans*-Benzoltrisepisulfid (20)

Das präparative Interesse an **20** konzentrierte sich im wesentlichen auf die Frage der gezielten Substitution bzw. die Herstellbarkeit von polyfunktionellen Cyclohexanen mit mindestens drei Schwefelsubstituenten. Bei Einsatz von Schwefelnucleophilen würden sogar Hexamercaptocyclohexane erstmals darstellbar.

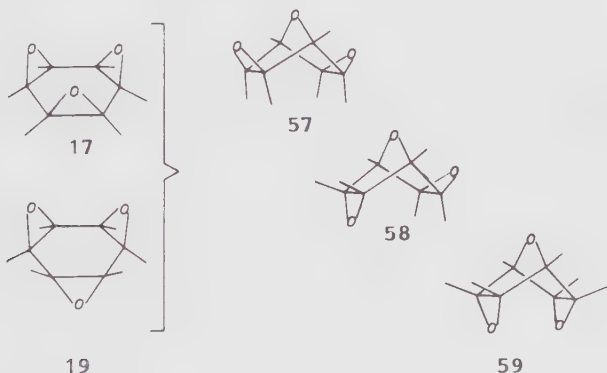
Bei den Versuchen, **20** bei 0 °C mit Thioessigsäure oder Acetylchlorid zu öffnen¹¹²⁾, konnte lediglich Polymerenbildung nachgewiesen werden. Die Reaktionen mit Thioessigsäure in Pyridin und anschließende Acetylierung mit Essigsäureanhydrid¹¹³⁾ verliefen auch nicht im gewünschten Sinne. Erfolglos blieben auch Versuche, **20** mit Trifluorperessigsäure¹¹⁴⁾ zum entsprechenden Trisulfoxid **56** zu oxidieren. Die Tatsache, daß in der Reaktionslösung nur Benzol zu finden und ein intensiver Geruch nach SO₂ unverkennbar war, deutete darauf hin, daß zumindest intermediär **56** gebildet wurde.



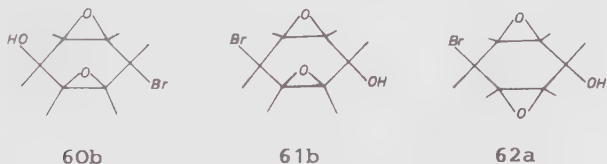
2.B. Chemie der Dibromide 21, 22 und 23

2.B.1. Versuche zur Synthese der Trianhydroinosite 57, 58 und 59

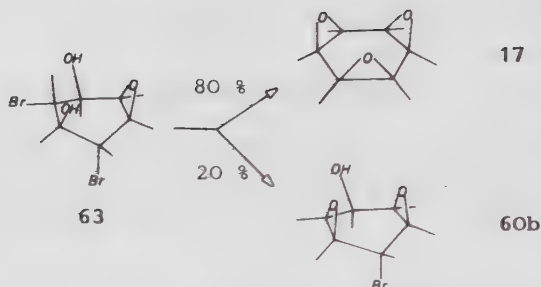
Im Zusammenhang mit der Abklärung der für die Trioxide 17 und 19 typischen physikalischen und chemischen Eigenschaften bekamen für uns die isomeren Anhydride 57, 58 und 59 Bedeutung.



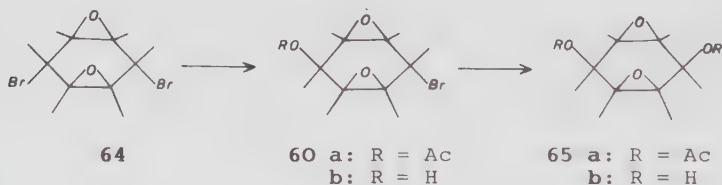
Diese sollten prinzipiell aus den isomeren 1,4-Diepidoxiden 60b, 61b und 62a durch intramolekulare Substitution entstehen, sofern die hierfür notwendigen sterischen Voraussetzungen erreichbar sind.



60b war bereits von L. Knothe⁷³⁾ in geringen Mengen bei der Basenbehandlung des Dibromids 63 isoliert worden.



Einfacher und ergiebiger sollte der Weg über das gut zugängliche Diepoxid **64**⁸¹⁾ durch Monosubstitution mit Tetramethylammoniumacetat und anschließende Ammonolyse sein.



Dieser Zugang zu **60b** und damit zu **57** scheiterte indes schon daran, daß der Schritt **60a** $\rightarrow$ **65a** offensichtlich viel schneller

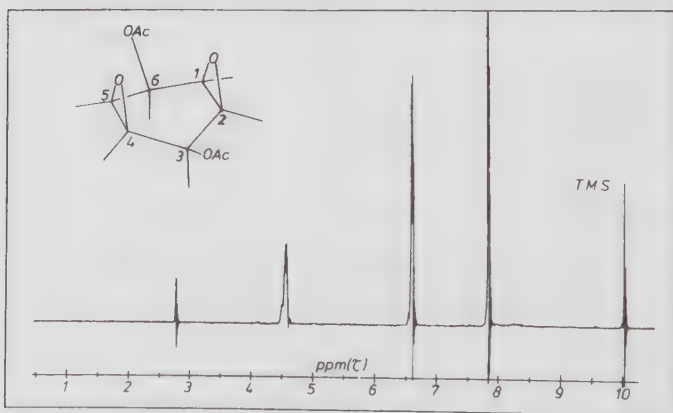


Abb. 23. ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz) von **65a** in CDCl_3 .

4.57 τ (m)	3(6)-H
6.60 τ (m)	1(2,4,5)-H
7.85 τ (s)	COCH_3

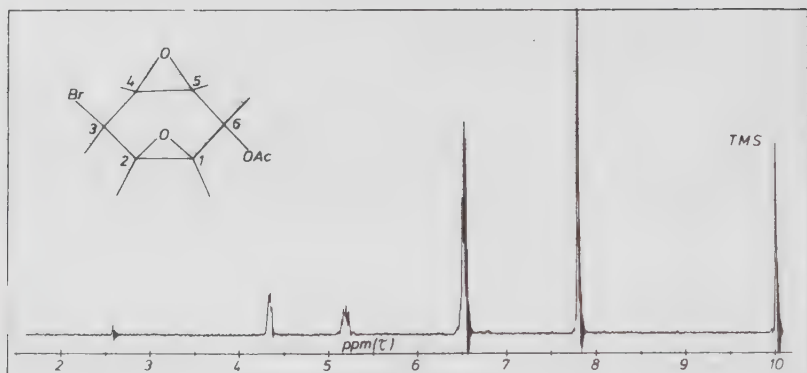


Abb. 24. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **61a** in CDCl_3 .

4.31 τ	(m)	6-H
5.18 τ	(m)	3-H
6.53 τ	(m)	1(2,4,5)-H
7.80 τ	(s)	COCH_3

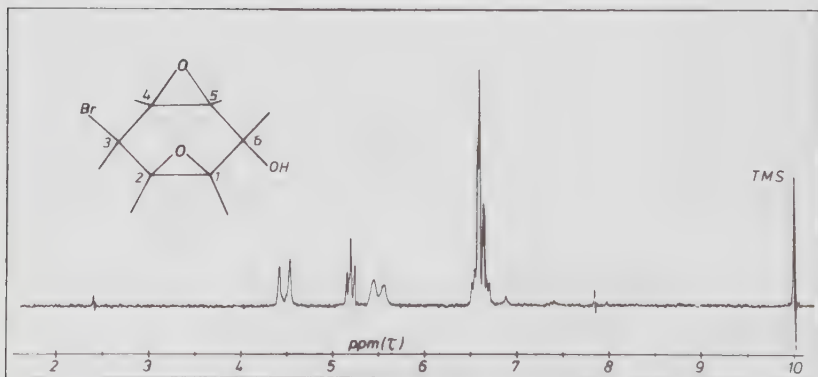


Abb. 25. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **61b** in CDCl_3 .

4.49 τ	(d; $J = 6.5$ Hz)	OH
5.20 τ	(m)	3-H
5.50 τ	(m; $J = 6.5$ Hz)	6-H
6.62 τ	(m)	1(2,4,5)-H

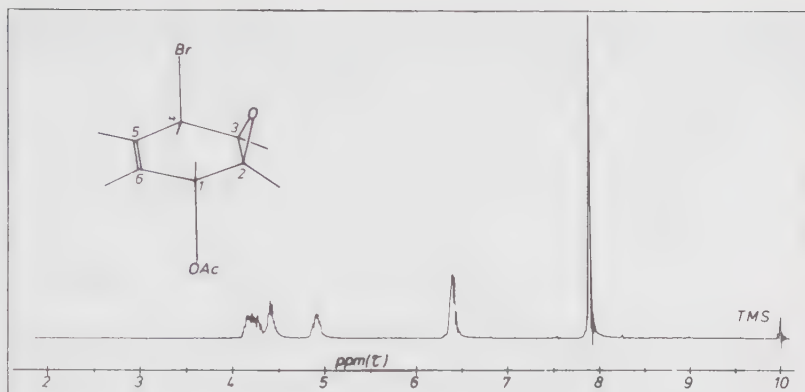


Abb. 26. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **67a** in CDCl_3 .

4.10 - 4.30 τ (m)	5 (6) -H
4.41 τ (m)	1-H
4.91 τ (m)	4-H
6.40 τ (m)	2 (3) -H
7.90 τ (s)	COCH_3

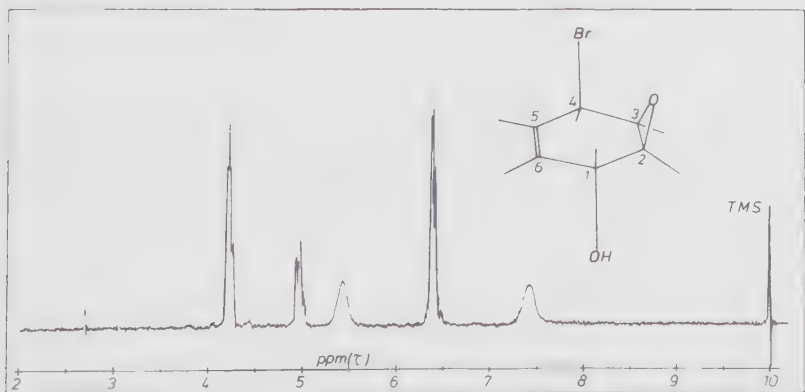


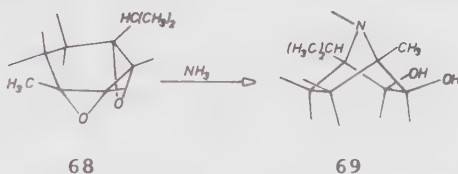
Abb. 27. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **67b** in CDCl_3 .

4.21 τ (m)	5 (6) -H
4.96 τ (m)	4-H
5.41 τ (m)	1-H
6.38 τ (m)	2 (3) -H
7.41 τ (m)	OH

küls **61b** bzw. **62a** erklären; es ist bekannt⁹⁷⁾, daß in sechsgliedrigen Ringen, in denen zwei sich gegenüberliegende C-Atompaare doppelt gebunden oder je ein Teil eines Dreirings sind, die Wannenform stark bevorzugt ist. Hinzu kommt noch, daß der sperrige Bromrest eine Abflachung der Wannenform bewirkt, was eine 1,4-Überbrückung zusätzlich erschwert.*)

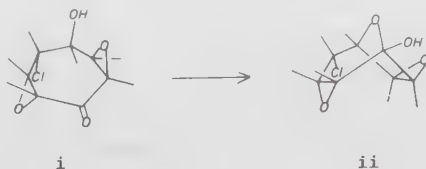
2.B.2. Synthese 1,4-N-überbrückter Inositderivate

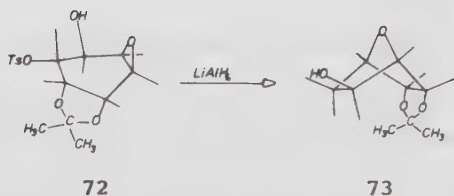
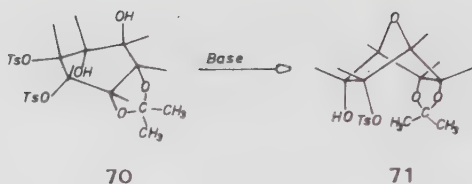
Im Gegensatz zum 1,4-Cyclohexadien und dessen Epoxidanalogen **61b** und **62a** liegt bei sechsgliedrigen 1,3-*cis*-Diepoxiden und -Diketalen sowie bei 1,4-*cis*-Diketalen eine für 1,4-Überbrückung weitaus günstigere Konformation vor¹¹⁸⁾. So läßt sich in guten Ausbeuten (87 %) das 1,3-Diepoxid **68** einheitlich zu **69** überbrücken¹¹⁹⁾.



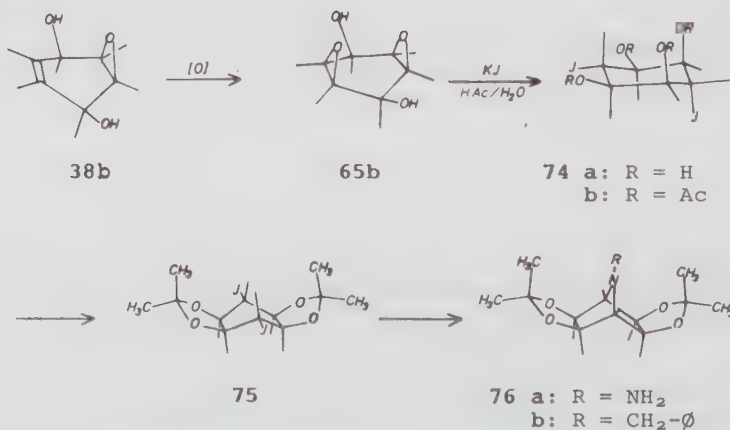
Ferner werden die Inositderivate **70** und **72** durch Basenbehandlung¹²⁰⁾ bzw. durch Einwirken von LiAlH_4 ¹²¹⁾ in die 7-Oxanorboranderivate **71** bzw. **73** übergeführt.

*) Am Siebenring vergleichbarer Systeme sind die geometrischen Voraussetzungen für transannulare Reaktionen weitaus günstiger. So wurde in unserem Arbeitskreis von W. Seppelt¹¹⁷⁾ beim Versuch der Darstellung des Tropontrioxids aus dem Dioxid **i** das 1,4-überbrückte Produkt **ii** gewonnen.



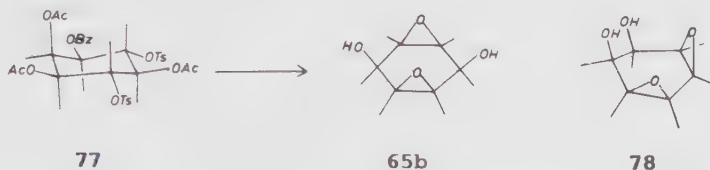


Aus diesen Kenntnissen heraus wurde ein neuer Weg zu 1,4-N-überbrückten Inositderivaten konzipiert; er geht aus vom 2,3-Anhydrocondurit **38b**, der durch stereospezifische Oxidation das Diepoxid **65b** liefern sollte. Durch stereospezifische 1,4-Öffnung zu **74a** und anschließende Bisketalisierung sollte die für eine 1,4-Überbrückung mit N-Nucleophilen geeignete Ausgangsverbindung **75** dargestellt werden.



Wie bei Allylalkoholen bekannt¹²²⁾ verlief die Epoxidation von **38b** mit *m*-Chlorperbenzoesäure in wasserfreiem THF (10 °C) stereospezifisch einheitlich und quantitativ zum 1,2:4,5-Dianhydro-*cis*-inosit (**65b**).

Diese einfache und ergiebige Darstellungsweise ist der bisherigen⁹⁴⁾ eindeutig überlegen, wonach **65b** über das mühsam zugängliche *myo*-Inosit-Derivat **77**¹²³⁾ durch Basenbehandlung mit 37proz. Ausbeute neben dem Isomer **78** gewonnen wird.



Die im IR-Spektrum von **65b** beobachtete breite Absorption der OH-Valenzschwingung ($3600 - 3150 \text{ cm}^{-1}$), charakteristisch für Wasserstoffbrückenbindungen, macht von den beiden möglichen Wannenkonformationen **a** und **b** letztere wahrscheinlich, wo infolge quasi-axialer Anordnung der Hydroxylgruppen zweifache intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung möglich ist.

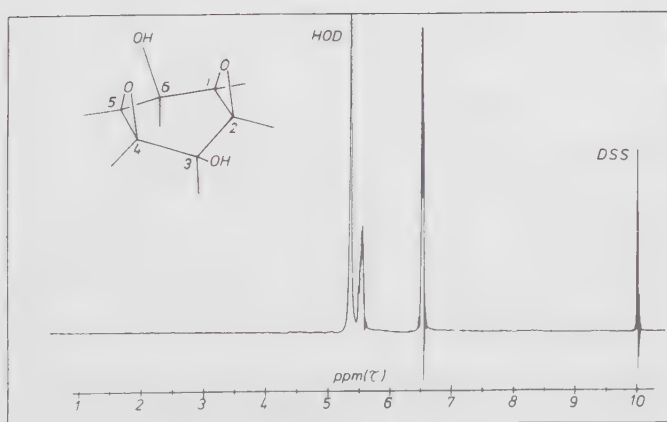


Abb. 29. ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz) von **65b** in D_2O .

5.50 τ (m) 3(6)-H 6.53 τ (m) 1(2,4,5)-H

Die im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 29, S. 45) von **65b** beobachteten Signale stehen einer solchen Interpretation nicht entgegen.

Setzt man **65b** mit einem großen Überschuß an KJ (4:1) in 80-proz. wäßriger Essigsäure um (3 d, 20 °C, Totalumsatz), so erhält man in fast quantitativer Ausbeute ein einheitliches (DC-Kontrolle) kristallines Dijodid (Schmp. 186 °C), dessen ^1H -NMR-Spektrum die *muco*-Konfiguration **74a** bestätigte.

Der Befund, daß Epoxide unter Bildung einer 1,2-diaxialen Zwischenstufe¹²⁴⁾ geöffnet werden und nach Öffnung des ersten Epoxidrings der entstandene Cyclohexenepoxid-Halbsessel die energetisch bevorzugte Konformation einnimmt, macht die alleinige Bildung von **74a** verständlich.

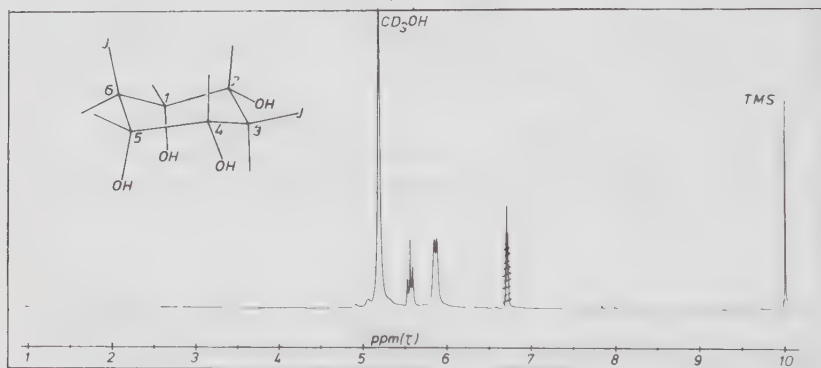


Abb. 30. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **74a** in CD_3OD .

5.55 τ (t; $J = 6.0$ Hz)	3(6)-H
5.85 τ (sd; $J = 6.0$ Hz)	1(2,4,5)-H
6.70 τ (m)	CH_2DOH

Aus der Tatsache, daß das ^1H -NMR-Spektrum von **74a** nur aus zwei Signalen besteht (einem Triplet für 3-H und 6-H mit einer aus $J_{a,a}$ und $J_{e,e}$ gemittelten Kopplung von 6.0 Hz⁹⁸⁾ und einem breiten Duplett für 1-, 2-, 4- und 5-H), folgt, daß **74a** nicht in einer fixierten Sesselkonformation vorliegen kann, sondern sehr schnell zwischen zwei identischen Sesselkonformationen invertiert.



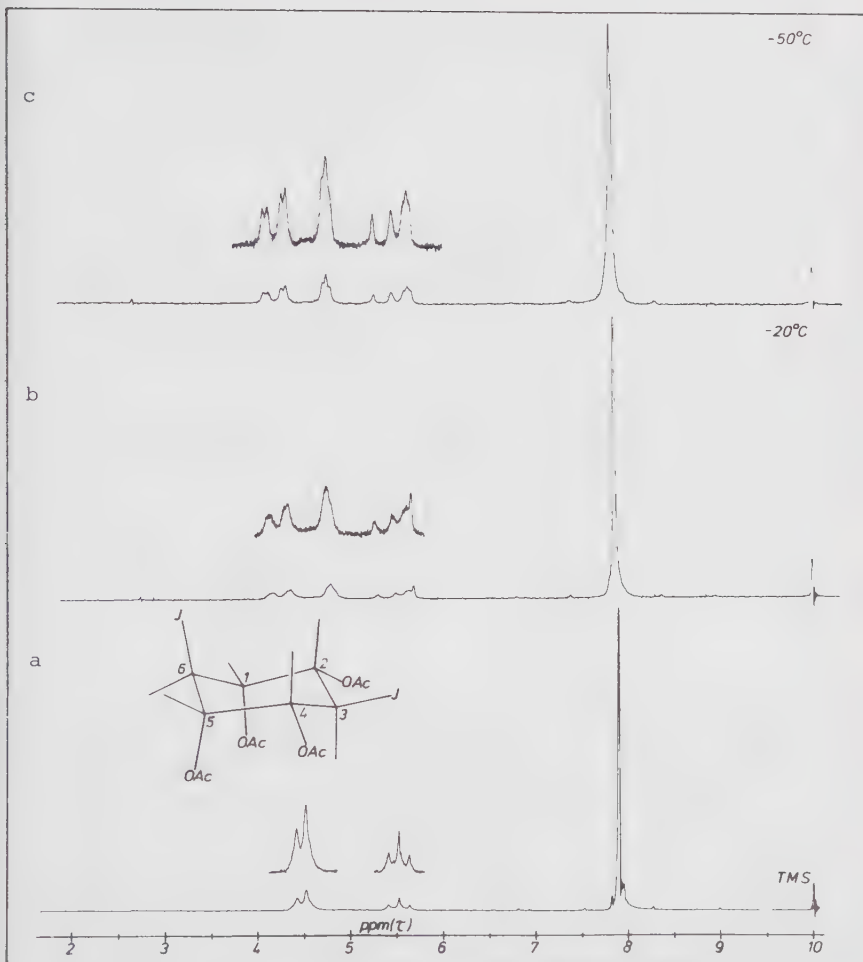


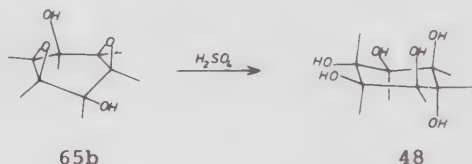
Abb. 31. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **74b** in CDCl_3 .

- | | |
|--------------------------------------|-----------------|
| a. 20 °C | |
| 4.50 τ (bd; $J = 6.0$ Hz) | 1(2,4,5)-H |
| 5.55 τ (t; $J = 6.0$ Hz) | 3(6)-H |
| 7.90 τ (s) | COCH_3 |
| b. - 20 °C | |
| c. - 50 °C | |
| 4.15 τ (dd; $J = 12.0, 3.0$ Hz) | 2(4)-H |
| 4.70 τ (t; $J = 3.0$ Hz) | 1(5)-H |
| 5.42 τ (t; $J = 12.0$ Hz) | 3-H |
| 5.60 τ (t; $J = 3.0$ Hz) | 6-H |

Im Einklang damit sollte diese bei Raumtemperatur schnell verlaufende Inversion bei tiefen Temperaturen verlangsamt bzw. eingefroren werden. Abb. 31 (S. 47) zeigt das ^1H -NMR-Spektrum des Tetraacetats **74b**, aufgenommen bei 20, -20 und -50 °C. Bei -50 °C ist die Inversion schon so weit eingeschränkt, daß die vier Signale klar getrennt sind.

Der oben beschriebene einfache und ergiebige Weg zu **65b** und die anschließende regioselektive säurekatalytische Epoxidöffnung ermöglichen eine neue Darstellung des *muco*-Inosits (**48**), die allen bisherigen Synthesen¹²⁵⁾ eindeutig überlegen ist.

Hierzu setzte man **65b** 2 N H_2SO_4 aus (2 h, 100 °C) und isolierte nach der Aufarbeitung quantitativ den *muco*-Inosit (**48**), als solcher durch Vergleich¹⁾ der spektroskopischen Daten und des Schmelzpunktes (285 - 288 °C) charakterisiert.



Bedenkt man, daß der in der Natur nicht vorkommende Inosit **48** als Ausgangsverbindung vieler Inositderivate Verwendung findet¹²⁶⁾, kommt dieser Synthese erhebliches Gewicht zu.

Die Ketalisierung von **74a** zu **75** hat den Zweck, die OH-Funktion zu schützen und gleichzeitig die für die Überbrückung günstige quasi-skew-Konformation zu erzwingen. In 2,2-Dimethoxypropan mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure konnte schon nach 10min. Erhitzen auf 70 °C quantitativ **75** gewonnen werden. **75** fällt in langen feinen Nadeln an und zeichnet sich durch einen hohen Schmelzpunkt (246 °C) und eine geringe Löslichkeit aus.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **75**, das als AA'A"A'XX'-Fall angesehen werden kann, ist wegen der hohen Symmetrie von **75** sehr entartet und nicht mehr nach 1. Ordnung interpretierbar. Computer-Berechnungen der Kopplungskonstanten des analogen 3,6-Di-O-acetyl-Derivats¹²⁷⁾ ergaben die Werte: $J_{1,2} = J_{4,5} = 7.36$ Hz und $J_{2,3} = J_{3,4} = J_{1,6} = J_{5,6} = 8.85$ Hz. Die daraus mit der Karplus-Gleichung

errechneten Werte für die entsprechenden Diederwinkel stimmen sehr gut mit denen überein, die man für eine von *Angyal* und *Hoskinson*¹¹⁸⁾ postulierte quasi-*skew*-Konformation erwartet.

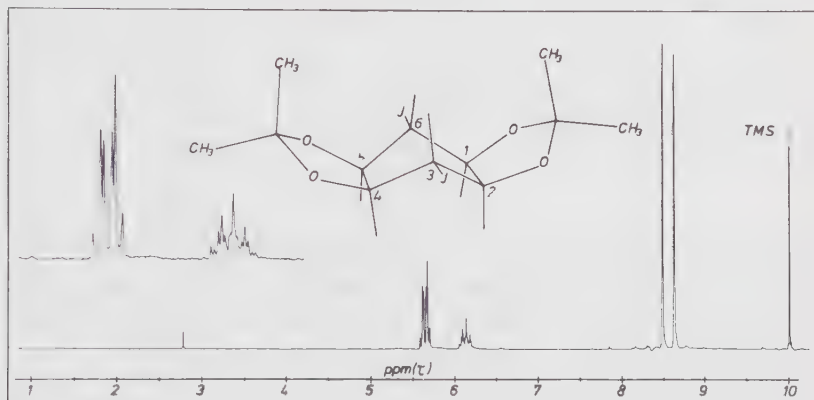


Abb. 32. ¹H-NMR-Spektrum (180 MHz) von 75 in CDCl₃.

5.58 - 5.68τ (m)	1 (2,4,5) -H
6.08 - 6.25τ (m)	3 (6) -H
8.48τ (s)	CH ₃
8.65τ (s)	CH ₃

Das Diketal ist, wie erste Versuche ergaben, gegenüber nucleophilen Partnern sehr resistent. Erst nach dreitägigem rückfließenden Erhitzen in Ethylenglykolmonomethylether (122 °C) ist die Substitution mit wasserfreiem Hydrazin beendet (DC-Kontrolle). Das in feinen Nadeln vom Schmp. 155 °C anfallende Produkt ist durch Elementaranalyse und ¹H-NMR-Spektrum eindeutig als 1,4-überbrückte Verbindung 76a ausgewiesen. Das Fehlen jeglicher Kopplungen zwischen den Sechsring-Protonen beweist das Vorliegen einer starren *boat*-Konformation, wie sie im Norbornan-System infolge 1,4-Überbrückung erzwungen ist¹²⁸⁾.

Mit Benzylamin als Nucleophil konnte unter gleichen Bedingungen keine Reaktion erzielt werden. Erst nach Einsatz von Benzylamin als Lösungsmittel (5 h, 185 °C) wird in mäßigen Ausbeuten (40 %) neben undefinierbaren Zersetzungsprodukten Substitution erreicht. Das ¹H-NMR-Spektrum des Substitutionsproduktes weist ebenfalls für die Sechsring-Protonen nur zwei Singuletts im Verhältnis 2:1 auf, was aus oben genannten Gründen eindeutig die Struktur 76b bestätigt.

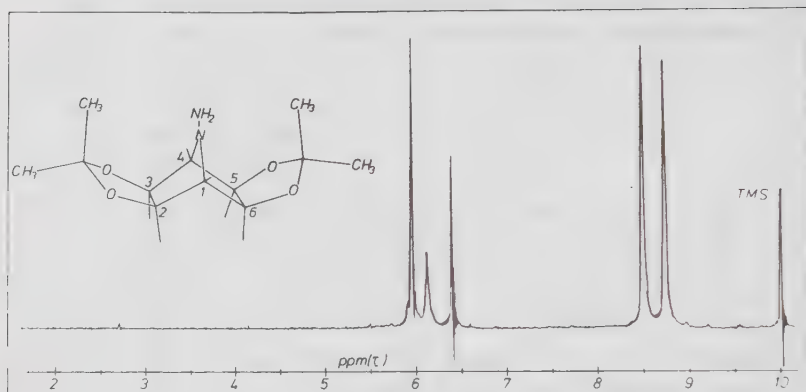


Abb. 33. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **76a** in CDCl_3 .

5.95 τ (s)	2(3,5,6)-H
6.13 τ (m)	NH_2
6.40 τ (s)	1(4)-H
8.50 τ (s)	CH_3
8.76 τ (s)	CH_3

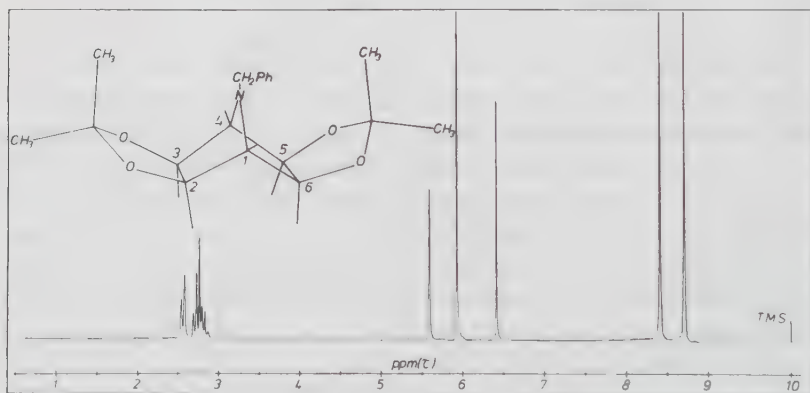
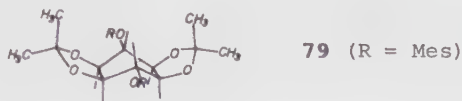


Abb. 34. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **76b** in CDCl_3 .

2.55 - 2.80 τ (m)	Phenyl-H
5.60 τ (s)	CH_2
5.95 τ (s)	2(3,5,6)-H
6.43 τ (s)	1(4)-H
8.40 τ (s)	CH_3
8.71 τ (s)	CH_3

Wie schwer **75** für nucleophile Partner zugänglich ist, wird an der in konformationeller und sterischer Hinsicht vergleichbaren Verbindung **79** deutlich. Die Umsetzung mit Hydrazin führt im wesentlichen zur Öffnung der S-O-Bindung der Sulfonatgruppe und nur untergeordnet zu Substitution¹²⁷⁾.



Der Befund, daß **75** mit Na₂S in DMF oder HMPT bei 150 °C auch nach drei Tagen noch keine Umsetzung zeigte, deutet darauf hin, daß außer sterischen Effekten elektronische Wechselwirkungen mit dem benachbarten Substituenten entscheidend sind; derart, daß der bei einem S_N2-Mechanismus postulierte stark polare "transition state" durch den von benachbarten negativ geladenen Substituenten hervorgerufene Dipol in seiner Ausbildung behindert wird. Diese Wechselwirkung kommt besonders bei negativ geladenen Nucleophilen zum Tragen¹²⁹⁾.



Die Entketalisierung von **76a** wurde in Eisessig/Wasser (9:1) vorgenommen. Nach 2 h bei 118 °C (Totalumsatz) isolierte man ein farbloses Öl, das jedoch oxidationsempfindlich ist und sich an der Luft langsam unter Braunfärbung zersetzte. Es schien daher ratsam, die Verbindung als N-Acetylderivat zu isolieren. Hierzu wurde unmittelbar nach der Entketalisierung in Methanol/Essigsäureanhydrid bei (20 °C) spezifisch N-acetyliert. Man isolierte in 98proz. Ausbeute, bezogen auf **76a**, eine kristalline (Schmp. 232 °C), luftunempfindliche Verbindung, die sich laut Elementaranalyse und ¹H-NMR-Spektrum als das Tetrol **80b** erwies.

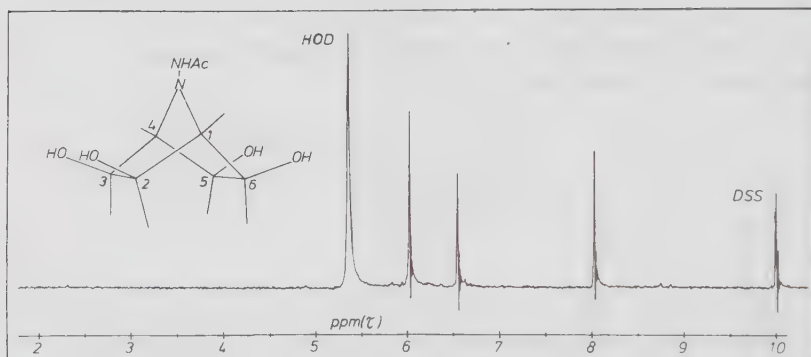


Abb. 35. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 80b in D_2O .

6.03τ (s)	2(3,5,6)-H
6.57τ (s)	1(4)-H
8.03τ (s)	COCH_3

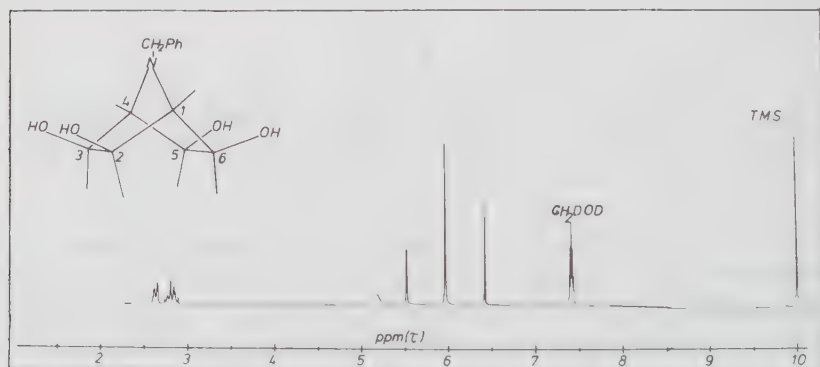
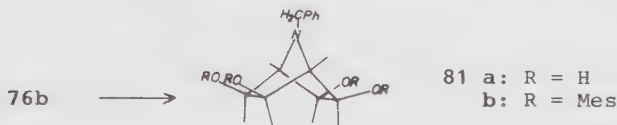


Abb. 36. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von 81a in CD_3OD .

2.60 - 2.80τ (m)	Phenyl-H
5.20τ (m)	OH
5.51τ (s)	CH_2
5.95τ (s)	2(3,5,6)-H
6.45τ (s)	1(4)-H



Analog verlief die Entketalisierung von 76b. Aus Ether konnten in 87proz. Ausbeute farblose haltbare Kristalle (Schmp. 156 °C) isoliert werden, deren Struktur 81a das ¹H-NMR-Spektrum beweist.



2.B.3. Versuche zur Darstellung N-substituierter 7-Azanorbornadiene

Über die aus 75 mit N-Nucleophilen dargestellten 7-Azanorbornan-derivate 80b und 81a bot sich ein Zugang zum bislang unbekannten C-unsubstituierten 7-Azanorbornadien an, sofern sich ein Weg findet, aus den zwei *exo*-ständigen Diol-Gruppen die Doppelbindungen zu erzeugen.

Bisherige Synthesen¹³⁰⁾ von 7-Azanorbornadien-Derivaten gingen u.a. aus von N-substituierten Pyrrolen, die mit Acetylendicarbonsäurediester *Diels-Alder*-Reaktionen eingehen. *) Diese Methode verläuft jedoch nur bei N-Resten mit Elektronen-Akzeptor-Eigenschaften mit befriedigenden Ausbeuten. Auf der Stufe des Tetrols sollten nach unserer Methode prinzipiell auch N-Reste mit Elektronen-Donor-Eigenschaften einföhrbar sein.

Hierzu wurde zuerst die Hydrazin-Gruppe in 80a hydrogenolytisch gespalten. Die Hydrierung mit *kane*y-Nickel (10 atm H₂, 20 °C, 5 h) lieferte nach unmittelbar angeschlossener Peracetylierung in Pyridin/Essigsäureanhydrid in 60proz. Ausbeute ein kristallines

*) Erst kürzlich konnte in unserem Arbeitskreis von H. Babsch¹³¹⁾ das N-Tosyl-7-azanorbornadien auf anderem Weg dargestellt werden.

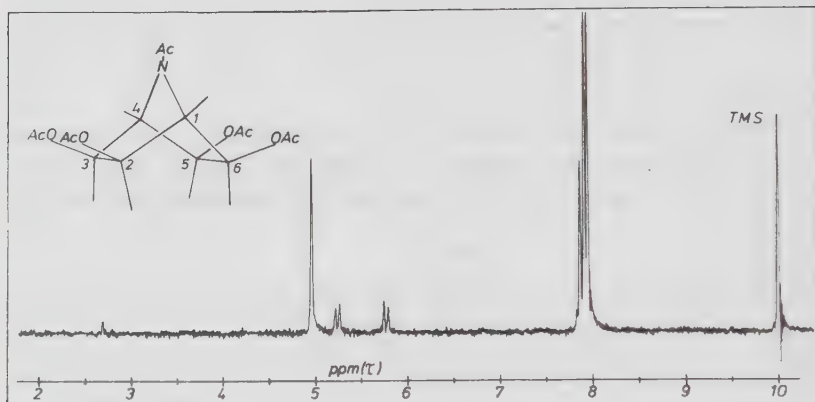


Abb. 37. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **80c** in CDCl_3 .

4.93 τ (s)	2(3,5,6)-H
5.24 τ (d; $J = 2.5$ Hz)	1(od.4)-H
5.78 τ (d; $J = 2.5$ Hz)	4(od.1)-H
7.88 τ (s)	N-COCH ₃
7.93 τ (s)	O-COCH ₃
7.95 τ (s)	O-COCH ₃

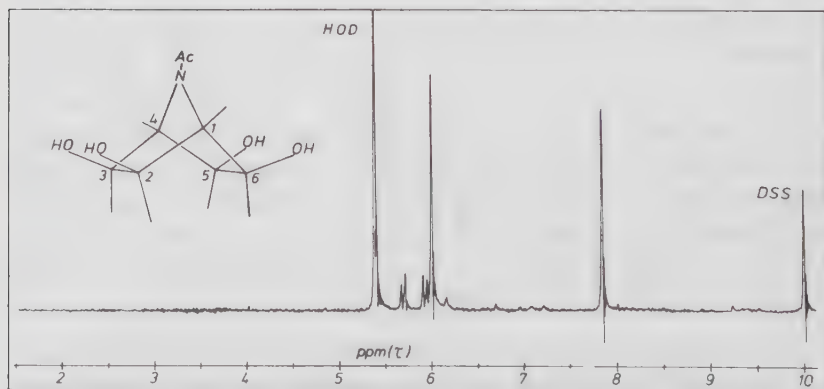


Abb. 38. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **80d** in D_2O .

5.70 τ (d; $J = 2.5$ Hz)	1(od.4)-H
5.92 τ (d; $J = 2.5$ Hz)	4(od.1)-H
5.99 τ (s)	2(3,5,6)-H
7.88 τ (s)	N-COCH ₃

(Schmp. 241 °C) Produkt, bei dem es sich laut Elementaranalyse und nach Ausweis der ^1H -NMR-Daten (Abb. 37) um das gewünschte Pentaacetat **80c** handelte.

Die Ammonolyse in mit Ammoniak gesättigtem Methanol setzte quantitativ das kristalline (Schmp. 268 °C) Tetrol **80d** (^1H -NMR-Spektrum: Abb. 38) frei.

Infolge sp^2 -Hybridisierung am N-Atom und damit verbundener hoher Inversionsbarriere (ca. 16 kcal 132) ist eine Aufhebung der magnetischen Äquivalenz der Brückenkopfatome sichtbar. Außerdem läßt sich bei den Verbindungen **80c** und **80d** eine "W-Kopplung" über das N-Atom von 2.5 Hz feststellen 133 .

Von den in der Literatur bekannten Methoden 134 der Darstellung von Doppelbindungen aus 1,2-*cis*-Diolen kamen für unser Problem von vornherein nur wenige in Frage, da das intermediär auftretende Monoolefin leicht Retro-*Diels-Alder*-Reaktion eingeht 116 .

Recht vielversprechend schien uns die Methode von *McMurry et al.* 135 zu sein, wonach *cis*-Diole mit aktiviertem metallischem Titan unter Bildung von TiO_2 und Olefin schon bei Raumtemperatur reagieren.

Rührt man eine Suspension von Ti^0 (aus TiCl_3 und Kalium) in wasserfreiem THF mit **80d**, so konnte nach 24 h bei 20 °C noch keine Reaktion beobachtet werden. Auch 12stdg. Erhitzen auf 65 °C führte zu keiner Reaktion. Sehr wahrscheinlich eignet sich diese Methode nicht zur Einführung solcher gespannter Doppelbindungen, wie sie im Norbornadiensystem vorliegen.

Eine andere schonende Olefinsynthese aus *cis*-Diolen ist die Behandlung des aus dem Diol dargestellten Dimesylat mit Natrium-anthracen bei tiefen Temperaturen.

Zu diesem Zweck wurde das Tetrol **81a** in Methylenchlorid mit Methansulfonsäurechlorid und wasserfreiem Triäthylamin als Säurefänger verestert. In mäßigen Ausbeuten (40 %) konnte neben viel Polymeren das kristalline Tetramesylat **81b** (^1H -NMR-Spektrum: Abb. 39, S. 56) isoliert werden.

Die Umsetzung von **81b** in THF mit Natriumanthracen verlief jedoch ebenfalls nicht im gewünschten Sinne. Trotz Variation der Reaktionsbedingungen und Temperaturen bis zu -50 °C konnte nur Polymerbildung nachgewiesen werden.

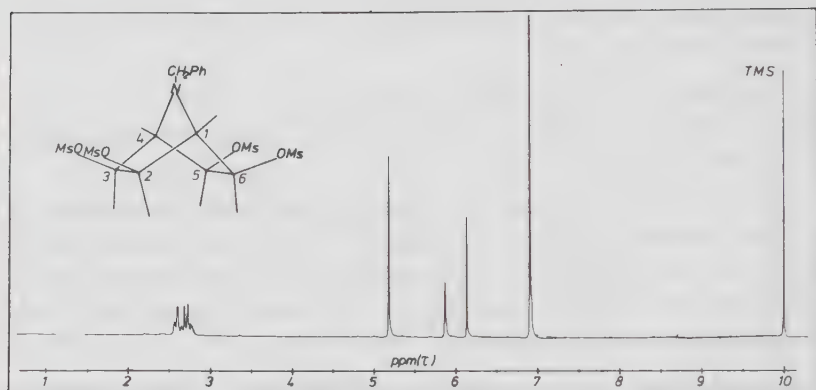


Abb. 39. ¹H-NMR-Spektrum (180 MHz) von **81b** in CDCl₃.

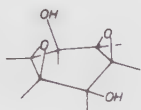
2.60 - 2.80τ (m)	Phenyl-H
5.20τ (s)	2(3,5,6)-H
5.92τ (s)	CH ₂
6.22τ (s)	1(4)-H
6.96τ (s)	CH ₃ -SO ₃

Weitere Untersuchungen in dieser Richtung konnten wegen der geringen Menge an Ausgangsverbindung noch nicht angestellt werden.

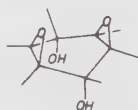
2.B.4. Diamino-didesoxi-inosite

Da von den 54 theoretisch möglichen Diamino-didesoxi-inositen (20 für 1,2-, 20 für 1,3- und 14 für 1,4-Diamine) nur - wie eingangs erwähnt - 1,3-*cis*-Diamino-didesoxi-inosite als Aglykone der Aminoglykosid-Antibiotika gefunden wurden, konzentrierte sich das Interesse hauptsächlich auf ergiebigeren Synthesen bekannter bzw. Synthesen neuer 1,3-*cis*-Diamino-didesoxi-inosite. Mit der von T. Suami et al.¹³⁶⁾ beschriebenen Methode der Einführung 1,3-*cis*-ständiger Aminogruppen mittels Hydrazin oder N-alkylsubstituierter Hydrazine konnten hierbei entscheidende Verbesserungen erzielt werden. Der mühsame und nur mit geringen Ausbeuten erreichbare Zugang zu den dazu erforderlichen Substraten (Di-O-*p*-toluolsulfonyl- oder Dihalo-didesoxi-inosite sowie 1,4- oder 1,3-Dianhydro-inosite) macht die bisherigen Synthesen jedoch ineffektiv.

Untersuchungen in dieser Richtung boten sich an, nachdem wir zwei uns geeignet erscheinende Substrate **65b** und **31b** (s. Kap. 2.B.2 und 2.A.1) einfach und in hohen Ausbeuten gewonnen hatten. Unter der Voraussetzung, daß Hydrazin an solchen Systemen keinen 1,4-Angriff eingeht (siehe Beispiele auf S. 5), sollte sowohl mit **65b** als auch mit **31b** aus Symmetriegründen jeweils nur ein Hydrazinaddukt entstehen. Ein einfacher Weg zum Actinamin(**6**) könnte sich aus der Umsetzung von **31b** mit N,N'-Dimethylhydrazin realisieren lassen.



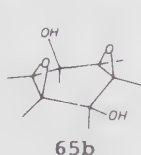
65b



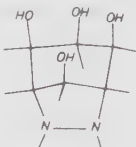
31b

2.B.5. Darstellung von 4,6-Diamino-4,6-didesoxi-*myo*-inosit (**83a**)

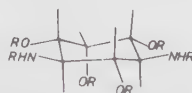
Erhitzt man **65b** in 40proz. wäßriger Hydrazinlösung 5 h auf 100 °C, erhält man aus Methanol feine farblose Kristalle (Schmp. 189 °C, 83 %). Der Vergleich der spektroskopischen Daten mit denen aus der Literatur⁶⁹⁾ bestätigt die Struktur **82**.



65b

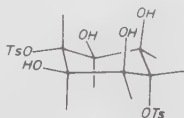


82



83 a: R = H
b: R = Ac

Die bisherige Synthese ging aus von dem in mehreren Schritten mit einer Gesamtausbeute von nur 17.5 % erhältlichen 3,6-Di-O-*p*-toluolsulfonyl-*myo*-inosit (**84**), der mit Hydrazin in 52proz. Ausbeute **82** liefert.



84

Die Reaktion von Hydrazin mit **84** wird von den Autoren über eine vorgelagerte Epoxidbildung postuliert, aus der ein 1,3-Angriff von Hydrazin möglich wird. Mit unserer Darstellungsweise dürfte dieser Ablauf als bewiesen gelten.

Die katalytische Hydrierung mit *Raney*-Nickel in Wasser (15 h, 10 atm, 20 °C) lieferte nach unmittelbar angeschlossener Acetylierung in Pyridin/Essigsäureanhydrid das Hexaacetat **83b** (Schmp. 286 °C, 92 %).

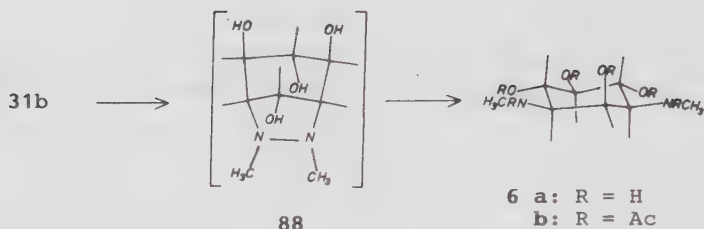
2.B.6. Darstellung von 1,3-Diamino-1,3-didesoxi-*myo*-inosit (**86a**) und N,N'-Dimethyl-1,3-diamino-1,3-didesoxi-*myo*-inosit (Actinamin, **6**)

Analoge Umsetzungen mit dem Diepoxid **31b** erwiesen sich anfänglich als äußerst problematisch. Sie führten zu komplexen Substanzgemischen, aus denen sich auch nach Acetylierung in Pyridin/Essigsäureanhydrid keine einheitliche kristalline Substanz isolieren ließ. Laut ¹H-NMR-Kontrolle konnte unter der Vielfalt der Produkte keine Verbindung, entstanden durch intramolekularen Zweitangriff des Hydrazins, nachgewiesen werden. Dieser Befund legte die Vermutung nahe, daß **31b** sich schon unter diesen Bedingungen zum thermodynamisch stabileren Diepoxid **33** umlagert (s. Kap. 2.A.1).



Die Reaktion in mit Eisessig gepufferter Lösung (pH ca. 8) lieferte hingegen nach 8 h bei 100 °C eine einheitliche kristalline Substanz (Schmp. 186 °C, 88 %), die sich laut spektroskopischer Daten als die bekannte Verbindung **85** erwies⁶⁹⁾.

Die verglichen zu **65b** längere Reaktionszeit kann auf eine sterische und elektrostatische Wechselwirkung der beim 1,3-Angriff des Hydrazins *cis*-stehenden Hydroxylgruppen zurückgeführt werden.

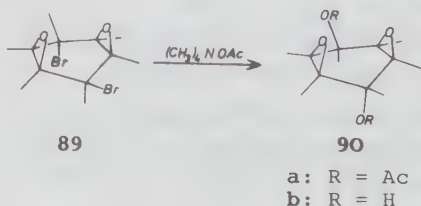


2.B.7. Darstellung von 1,3-Diamino-1,3-didesoxy-*scyllo*-inosit (Streptamin, 3) und 1,3-Diamino-1,3-didesoxy-*neo*-inosit (13)

Die präparativ einfachen und ergiebigen Synthesen der Aminocyclite 83a, 86a und 6 aus den 1,4-Diepidoxiden 31b und 65b veranlaßten uns, auf ähnlichem Weg eine Synthese für Streptamin (3) auszuarbeiten. Hierzu war es zunächst nötig, eine Ausgangsverbindung mit solcher sterischen Anordnung der Substituenten einzusetzen, daß nach bewährter Hydrazinolyse und anschließender Hydrierung eine all-äquatoriale Einstellung der Substituenten möglich wird.

Das Diepidoxid 90b schien diese Voraussetzung zu erfüllen. Sofern nur 1,3-Angriff von Hydrazin erfolgt und die zu den Epoxiden *trans*-ständige Hydroxylgruppe in 90b keinen dirigierenden Effekt auf die Hydrazinolyse ausübt, sollte statistisch mindestens 50 % des Reaktionsproduktes aus dem gewünschten 12 bestehen.

Ausgehend vom Dibromdiepidoxid 89, von R. Schwesinger⁸¹⁾ aus dem Dibromid 22 durch Epoxidation mit Trifluorperessigsäure quantitativ erhalten, konnte 90b durch Substitution mit Tetramethylammoniumacetat und anschließende Verseifung in 98proz. Ausbeute gewonnen werden. Die Struktur ist durch Schmelzpunktsvergleich⁹⁴⁾ und spektroskopische Daten gesichert.



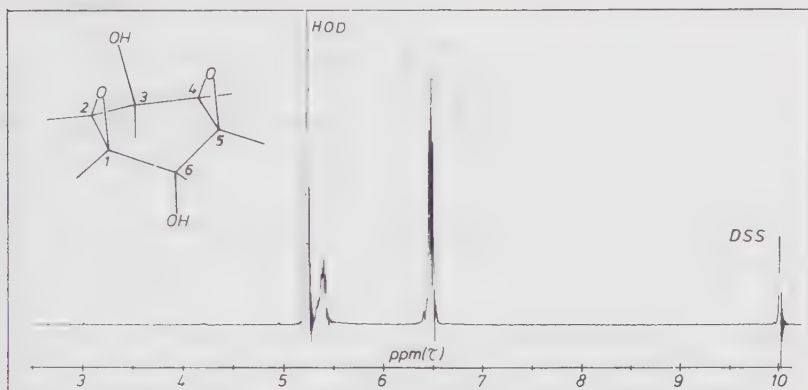
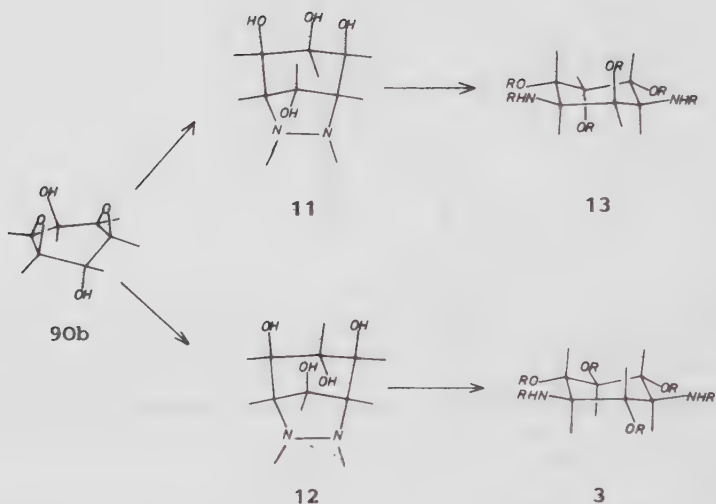


Abb. 40. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **90b** in D_2O .

5.40 τ (m)	3(6)-H
6.48 τ (m)	1(2,4,5)-H

Erhitzte man **90b** in 40proz. wäßriger Hydrazinlösung, gepuffert mit Eisessig (pH ca. 8), 5 h rückfließend, so erhielt man nach der Aufarbeitung in 83proz. Ausbeute zwei verschiedene Hydrazinaddukte im Verhältnis ca. 1:1 (wie aus den ^1H -NMR-Daten eindeutig hervorgeht, s. Tab. 1, S. 62) und mit den Strukturen **11** und **12**. Aus wäßrigem Methanol fielen **11** und **12** kristallin an. In kleinen Mengen gelang durch fraktioniertes Umkristallisieren eine Reingewinnung von **12**.

Setzte man das Reaktionsgemisch von **11** und **12** katalytischen Hydrierungsbedingungen aus (Raney-Nickel, 8 h, 10 atm, 20 $^{\circ}\text{C}$), so erhielt man nach Acetylierung in Pyridin/Essigsäureanhydrid die Hexaacetate **13b** und **3b** in einer Gesamtausbeute von 91 %. Ihre Trennung gelang quantitativ durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Methanol. Die Strukturen sind jeweils durch Vergleich des Schmelzpunktes und der spektroskopischen Daten gesichert⁹⁴⁾. Für **3b** besonders charakteristisch ist sein Umwandlungspunkt zwischen 245 und 249 $^{\circ}\text{C}$.



Tab. 1. ^1H -NMR-Daten (60 MHz, D_2O).

Verbindung	1(5)-H	2(4)-H	3-H	8-H
85	6.72 τ (d)	6.32 τ (t)	6.54 τ (t)	5.38 τ (s)
11	6.47 τ (d)	5.93 τ (t)	6.18 τ (t)	5.12 τ (s)
12	6.77 τ (d)	6.48 τ (t)	5.81 τ (t)	5.58 τ (t)
82	6.43 τ (t)	5.94 τ (m)	5.94 τ (m)	5.57 τ (t)

Tab. 2. Kopplungskonstanten [Hz].

Verbindung	$J_{1,2}$ ($J_{4,5}$)	$J_{1,8}$ ($J_{5,8}$)	$J_{2,3}$ ($J_{3,4}$)	$J_{2,8}$
85	2.0	0	4.2	0
11	5.0	0	4.7	0
12	1.0	4.7	6.6	1.0
82	4.0	4.7	-	1.0



2.B.8. Diskussion

Mit den vorstehenden einfachen und ergiebigen Synthesen sind die bereits bekannten 1,2:4,5-Dianhydro-**inosite 65b**, **31b** und **90b** leicht zugänglich. Im Hinblick auf vereinfachende Synthesen von 1,3-*cis*-Diaminocycliten stand vor allem die Umsetzung mit Hydrazin im Vordergrund. Dabei konnte in allen drei Fällen ausschließlich 1,3-Angriff unter intramolekularem Zweitangriff des Hydrazins beobachtet werden. Die 1:1-Addukte erwiesen sich als stabile, luftunempfindliche Verbindungen.

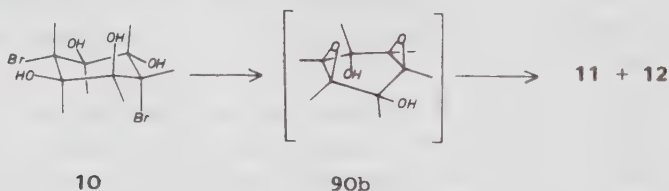
So konnte ausgehend von **65b** durch Hydrazinolyse und anschließende Hydrierung in einer Gesamtausbeute von 72.5 % (bezogen auf das Dibromid **23**) der 4,6-Diamino-4,6-didesoxi-**inosit (83a)** dargestellt werden.

Die anfänglichen Schwierigkeiten bei der Reaktion von **31b** mit Hydrazin konnten leicht durch Variation der Reaktionsbedingungen (Pufferung der Lösung) behoben werden. Somit ist auch das Actinamin (**6**) aus **31b** durch Behandeln mit N,N'-Dimethylhydrazin ohne Schwierigkeiten herstellbar. Mit einer Gesamtausbeute von 33 % (bezogen auf Benzol) verglichen mit der bisher besten Synthese von 7.4 % (bezogen auf den in der Natur vorkommenden *myo*-Inosit) ist dieser Zugang bisherigen Synthesen eindeutig überlegen.

Im Vergleich zu **65b** und **31b**, die aus Symmetriegründen nur ein Hydrazinaddukt geben können, entstehen bei der Umsetzung von **90b** mit Hydrazin die Verbindungen **11** und **12**. Die Tatsache, daß trotz der Variation der Reaktionsbedingungen (Methanol, Wasser, Ethylenglykolmonomethylether) immer ein ca. 1:1-Gemisch von **11** und **12** entsteht, zeigt, daß die Hydroxylgruppe in **90b** keinerlei dirigierende Wirkung auf den Hydrazinangriff ausübt. Gleiches unspezifisches Verhalten wurde bei der eingangs erwähnten Umsetzung von Hydrazin mit dem 1,4-Dibrom-1,4-didesoxi-*chiro*-**inosit (10)** beobachtet. Die Vermutung liegt nahe, daß **10** bei der Hydrazinolyse **90b** als Zwischenstufe durchläuft.

Das aus **12** durch Hydrierung freigesetzte Streptamin (**3**) wurde mit einer Gesamtausbeute von 37 % bezogen auf das Dibromid **22** gewonnen. Die in unserem Arbeitskreis von R. Schwesinger⁷¹⁾ erarbeitete Synthese von **3**, ausgehend vom *cis*-Benzoltrioxid (**17**), verläuft mit einer Gesamtausbeute von 38.3 % bezogen auf das 3,6-*exo*-Dibromid **23**. Die erstgenannte Synthese dürfte jedoch den Vorteil eines geringeren Arbeitsaufwandes haben.

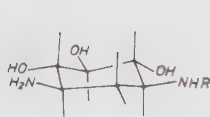
Es bleibt zu prüfen, inwieweit hydrophobe Gruppen in **90b** (Tetrahydropyranyl- oder Benzylether) eine Bildung der Streptaminvorstufe **12** gegenüber **11** begünstigen.



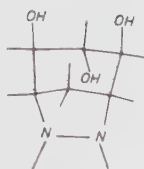
2.C. 2-Desoxistreptamine

Effizienz und Ergebnis der vorstehend beschriebenen Synthesen von Actinamin (**6**) und Streptamin (**3**) haben uns veranlaßt, auf prinzipiell vergleichbare Weise auch die Synthese von 2-Desoxistreptamin (**4**), des epimeren 2-Desoxistreptamin (**106**) und des D,L-N-Methyl-2-desoxistreptamin (D,L-Hyosamin, **5**) zu realisieren. Die eingeschlagenen Synthesewege sind nachstehend skizziert.

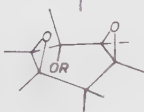
Diese Synthesen boten sich an, als wir festgestellt hatten, daß die Monobromide **92** und **93** in hohen Ausbeuten durch eine im Prinzip der Dibromierung zu **21**, **22** und **23** gleichartige NBS-Bromierung gezielt hergestellt werden können.



4, R = H
5, R = CH₃

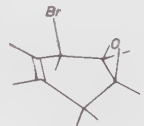
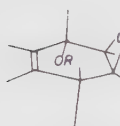


102



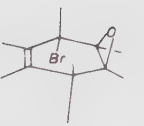
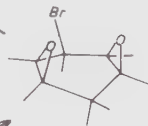
100

98



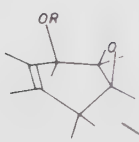
92

105

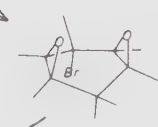


93

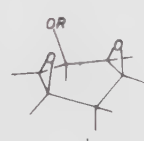
99



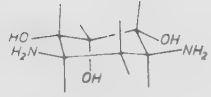
104



101



103



106

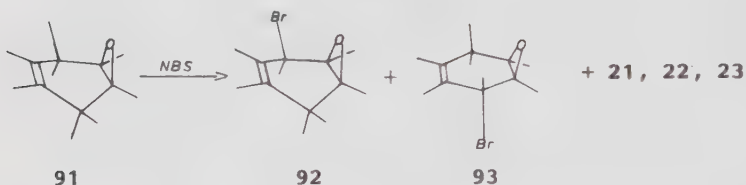
a: R = 2,4-(NO₂)₂C₆H₃-
b: R = 4-NO₂-C₆H₄-
c: R = Ac
d: R = OCH
e: R = H

1. Variante

2. Variante

2.C.1. Darstellung der Monobromide 92 und 93

Bei der Umsetzung von 4,5-Epoxycyclohexen (91) mit äquimolaren Mengen N-Bromsuccinimid in CCl_4 ¹³⁹⁾ fiel ein ca. 1:9-Gemisch von 92 und 93 an, das durch Vakuumdestillation (10^{-1} Torr, 42 - 45 °C, 85 - 90 %) von restlichem 91 und mitgebildeten Dibromiden 21, 22 und 23 abgetrennt werden konnte.



Das als hellgelbes Öl anfallende Gemisch von 92 und 93 zersetzt sich langsam bei Raumtemperatur zu einem braunen, nach Phenol riechenden Öl (HBr-Eliminierung). In Lösung bei -10 °C ist keine Zersetzung beobachtbar. Den Versuchen, 92 und 93 durch Destillation an der Drehbandkolonne bzw. durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Trichlorethylen/Pentan bei -60 °C zu trennen, war kein Erfolg beschieden. Auch mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Kieselgel/Benzol) gelang keine vollständige Auftrennung der Isomere. Lediglich 93 konnte in kleinen Mengen rein gewonnen werden, während 92 nur angereichert wurde, wie die ^1H -NMR-Spektren (Abb. 40 und 41, S. 67) deutlich zeigen.

Die Zuordnung basiert auf den Befunden, daß bei Cyclohexanepoxiden mit *cis*- bzw. *trans*-ständigen Substituenten (OH- oder OAc-Gruppen) in Nachbarstellung zum Epoxidring die Signale der Epoxidprotonen bei *cis*-Anordnung der Substituenten stärker diamagnetisch verschoben werden als bei *trans*-Anordnung¹⁴⁰⁾. Diese Beziehung hatte sich schon für die Dibromide 21 und 23⁸¹⁾ und für die Anhydrokondurite 26 und 38⁹¹⁾ bestätigt. Tabelle 3 (S. 68) veranschaulicht diesen Sachverhalt.

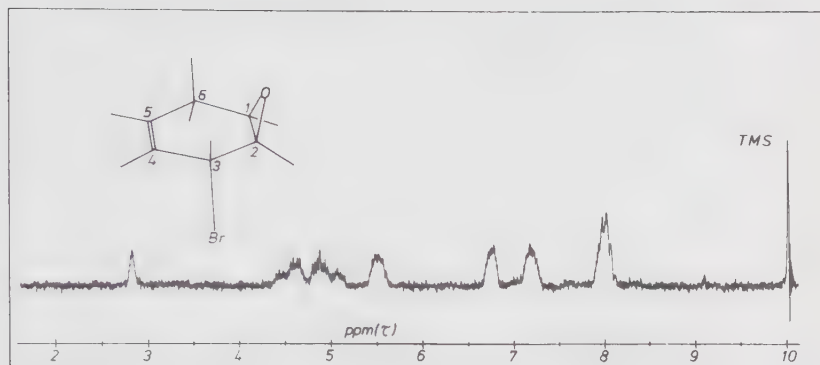


Abb. 41. ¹H-NMR-Spektrum (60 MHz) von 93 in Benzol-d₆.

4.53τ (AB)	4-H
4.97τ (AB)	5-H
5.50τ (m)	3-H
6.75τ (m)	1-H
7.20τ (m)	2-H
8.00τ (m)	6n(6x)-H

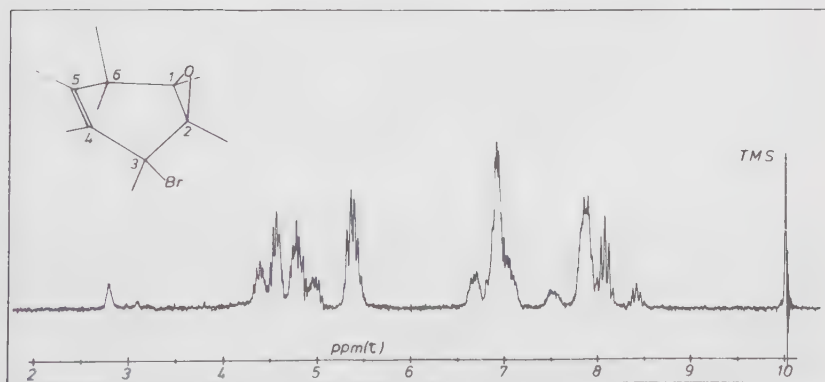
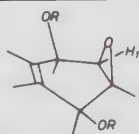
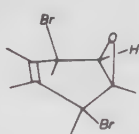
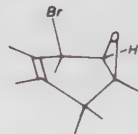
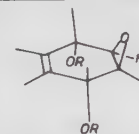
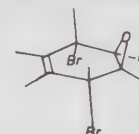
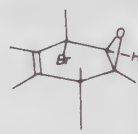


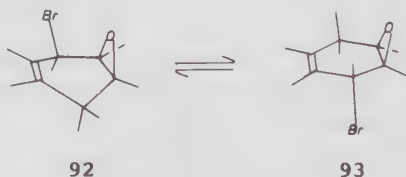
Abb. 42. ¹H-NMR-Spektrum (60 MHz) von 92 (verunreinigt mit 93) in Benzol-d₆.

4.52τ (AB)	4-H
4.87τ (AB)	5-H
5.40τ (m)	3-H
6.92τ (m)	1(2)-H
7.75τ (AB)	6n-H
8.20τ (AB)	6x-H

Tab. 3. Chemische Verschiebung der Epoxidprotonen unterschiedlich substituierter und konfigurierter Cyclohexenepoxide.

 $R = H \quad \tau_4 = 6.35$ $R = Ac \quad \tau_4 = 6.65$	 $\tau_4 = 6.21$	 $\tau_4 = 6.92$
 $R = H : \tau_4 = 6.53$ $R = Ac : \tau_4 = 6.67$	 $\tau_4 = 6.28$	 $\tau_4 = 7.20$

Die Schwierigkeiten bei den Versuchen zur Reindarstellung von diesen legten die Vermutung einer schnellen Isomerisierung zwischen **92** und **93** nahe:



Untersuchungen in dieser Richtung bestätigten dies. Versetzt man eine Lösung der Bromide **92** und **93** mit katalytischen Mengen eines löslichen Tetraalkylammoniumbromids (Tetrapropyl- oder Tetra-*n*-butylammoniumbromid), so hat sich laut DC- und ^1H -NMR-Kontrolle schon nach 1 h bei Raumtemperatur das für das jeweilige Lösungsmittel charakteristische Isomerengleichgewicht eingestellt. Tabelle 4 (S. 69) zeigt die Gleichgewichtsverteilung der Monobromide **92** und **93** in Abhängigkeit vom Lösungsmittel.

Aus Tab. 4 ist deutlich eine Beziehung zwischen Dipolmoment des Lösungsmittels und Gleichgewichtsverteilung von **92/93** ersichtlich; derart, daß bei großem Dipolmoment (Acetonitril: 4.00 Debye) das stärker polare Monobromid **92** (kleinerer R_f -Wert) stark bevorzugt wird. Diese Beziehung wurde schon früher bei den Dibromiden **21**, **22**

Tab. 4. 93/92 in Abhängigkeit vom Lösungsmittel.

Lösungsmittel	93 [%]	92 [%]
Cyclohexan	85	15
Tetrachlorkohlenstoff	90	10
Benzol	70	30
Methylenchlorid	55	45
Chloroform	55	45
Aceton	45	55
Acetonitril	30	70
in Substanz (25 °C)	90	10

und 23 erkannt⁸¹⁾, ist jedoch nicht in dem Maße ausgeprägt wie bei 93/92.

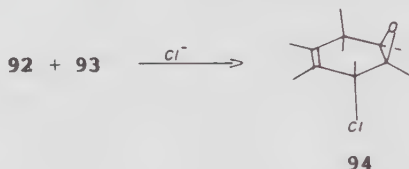
2.C.2. Darstellung der Monochloride 94 und 95

Um zu sterisch einheitlichen Produkten zu gelangen, schienen uns die Monobromide 92 und 93 aus den oben erwähnten Gründen als Ausgangsprodukte für gezielte Substitutionsreaktionen nicht besonders geeignet. Die Eigenschaft zur schnellen Isomerisierung sollte bei den analogen Monochloriden 94 und 95 nicht in dem Maße ausgeprägt sein.

Frühere Versuche in unserem Arbeitskreis¹⁴¹⁾, aus 91 durch Allylchlorierung (N-Chlorsuccinimid, Hypochlorit) 94 und 95 darzustellen, waren nicht befriedigend (< 10 %). Als Alternative bot sich an, die in großen Mengen zugänglichen Monobromide 92 und 93 einzusetzen und die Fähigkeit der Bromidgruppe, als "leaving group" zu fungieren¹⁴²⁾, auszunützen. Hierfür sollte sich auch das von S. Schwesinger für die Darstellung der Dichloride⁸¹⁾ ausgearbeitete Verfahren der Umsetzung mit überschüssigem 1,2,3-Tri-(chlormethyl)-benzol in Gegenwart katalytischer Mengen eines löslichen Tetraalkylammoniumchlorids eignen.

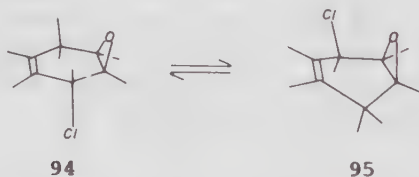
Erwärmte man ein Gemisch von 92 und 93 in einem Überschuß an 1,2,3-Tri-(chlormethyl)-benzol und katalytischen Mengen Tetra-

butylammoniumchlorid ca. 30 min auf 60 °C, so erhielt man nach Vakuumdestillation und anschließender Redestillation (10^{-2} Torr, 28 - 30 °C) ein schwach hellgrünes Öl in 87proz. Ausbeute, dessen Elementaranalyse die geforderte Zusammensetzung C_6H_7ClO bestätigte.



Der R_f -Wert (identisch mit dem von 93) und die Reaktionsweise (leichtestflüchtige Verbindung wird durch Destillation dem Reaktionsgemisch entzogen) sprechen für die Struktur 94.

Setzt man 94 Isomerisierungsbedingungen aus (Acetonitril, katalytische Mengen Tetrabutylammoniumchlorid), so findet man laut Dünnschichtchromatogramm neben 94 eine weitere Verbindung, deren R_f -Wert identisch mit dem von 92 ist.



Die Auftrennung der beiden Isomere gelang über Kieselgel/Benzol. Die Konfigurationszuordnung für 94 und 95 ergibt sich eindeutig aus der Gegenüberstellung ihrer 1H -NMR-Spektren und durch Vergleich mit den 1H -NMR-Spektren der Bromide 92 und 93.

Systematische Äquilibrierungsversuche mit 94 und 95 zeigten mit den Monobromiden 92 und 93 vergleichbare Ergebnisse. Auch hier wird mit größer werdendem Dipolmoment des Lösungsmittels das stärker polare Isomer 95 deutlich bevorzugt (Tab. 5, S. 72).

Während die Monobromide 92 und 93 in Substanz auch ohne Katalysator ziemlich rasch isomerisieren und sich langsam zersetzen, zeigen die Monochloride 94 und 95 ohne Katalysator keine Isomerisierung. Zersetzung ist erst nach mehreren Tagen bei Raumtempera-

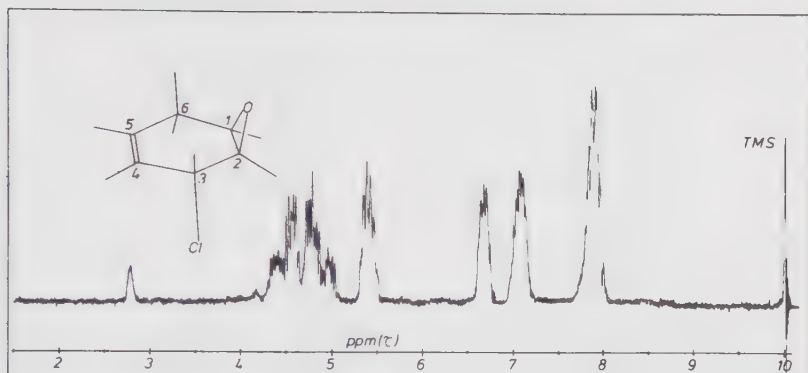


Abb. 43. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 94 in Benzol- d_6 .

4.51τ (AB)	4-H
4.88τ (AB)	5-H
5.45τ (m)	3-H
6.65τ (m)	1-H
7.10τ (m)	2-H
7.92τ (m)	6n (6x)-H

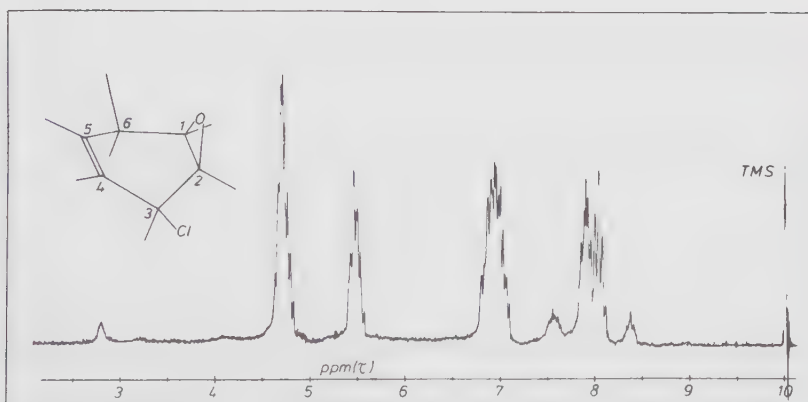


Abb. 44. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 95 in Benzol- d_6 .

4.70τ (m)	4 (5)-H
5.48τ (m)	3-H
6.93τ (m)	1 (2)-H
7.85τ (AB)	6n-H
8.13τ (AB)	6x-H

Tab. 5. 94/95 in Abhängigkeit vom Lösungsmittel.

Lösungsmittel	94 [%]	95 [%]
Cyclohexan	90	10
Tetrachlorkohlenstoff	90	10
Benzol	80	20
Methylenchlorid	50	50
Chloroform	50	50
Aceton	35	65
Acetonitril	20	80
in Substanz (25 °C)	90	10

tur festzustellen. Die Ursache der größeren Instabilität von 92 und 93 kann unter anderem in der größeren Bereitschaft zur HBr-Eliminierung verglichen zur HCl-Eliminierung bei 94 und 95 gesehen werden.

2.C.3. Darstellung der Allylalkohole 96b und 97b

Die in kleinen Mengen rein gewonnenen Monochloride 94 und 95 wurden jeweils nach bewährtem Verfahren mit Tetraethylammonium-4-nitrobenzoat in wasserfreiem Aceton zur Reaktion gebracht. In beiden Fällen ließ sich nahezu quantitativ und einheitlich das 4-Nitrobenzoat 96a (Schmp. 126 °C) bzw. 97a (Schmp. 86 °C) in Form farbloser Kristalle isolieren, deren Elementaranalysen die geforderten Zusammensetzungen aufwiesen. *) Die ¹H-NMR-Spektren (Abb. 45 und 46, S. 73) sprechen aus den auf S. 66 erwähnten Gründen für die erwarteten Strukturen.

*) Nebenreaktionen (Eliminierung, Allylumlagerung) wurden wie schon bei den Dibromiden 21, 22 und 23 unter diesen angewandten Bedingungen nicht beobachtet.

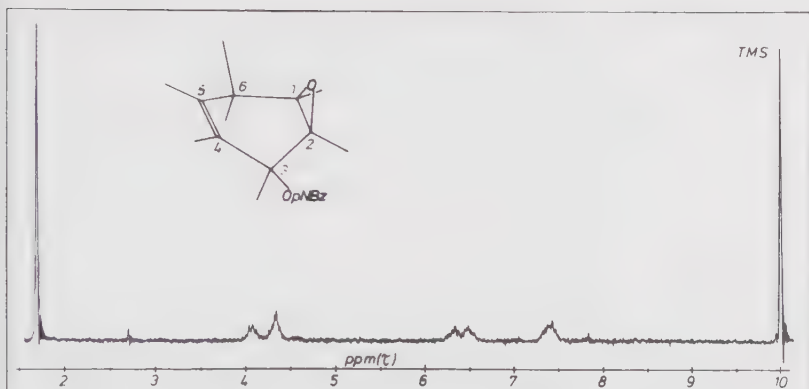


Abb. 45. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **96a** in CDCl_3 .

1.70 τ (s)	Phenyl-H
4.06 τ (m)	4-H
4.38 τ (m)	3(5)-H
6.38 τ (m)	1-H
6.50 τ (m)	2-H
7.42 τ (m)	6 n (6 x)-H

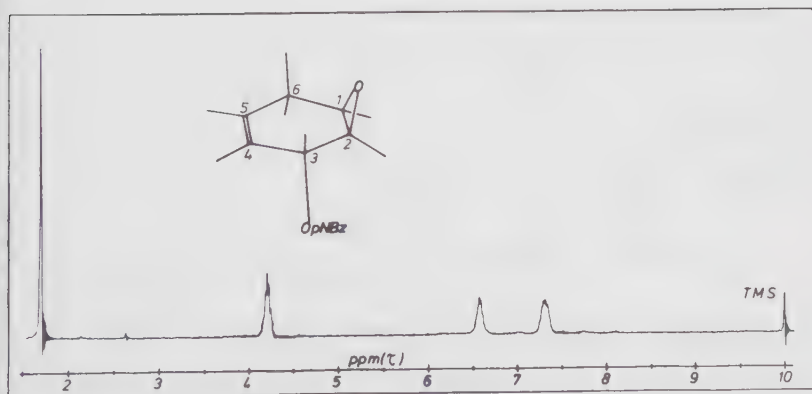


Abb. 46. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **97a** in CDCl_3 .

1.73 τ (s)	Phenyl-H
4.20 τ (m)	3(4,5)-H
6.57 τ (m)	1(2)-H
7.37 τ (m)	6 n (6 x)-H

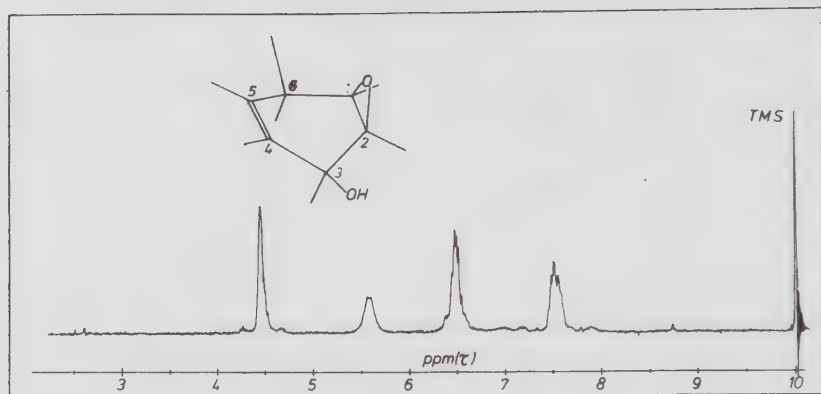


Abb. 47. ¹H-NMR-Spektrum (60. MHz) von 96b in Benzol-d₆.

4.41τ (AB)	5-H
4.52τ (AB)	4-H
5.58τ (m)	3-H
6.49τ (m)	1 (2) -H
7.53τ (m)	6n (6x) -H

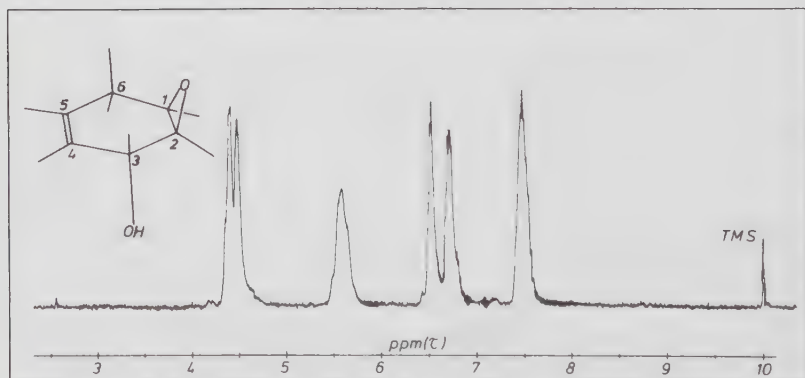
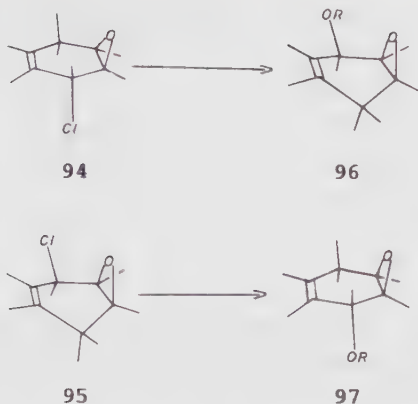


Abb. 48. ¹H-NMR-Spektrum (60 MHz) von 97b in Benzol-d₆.

4.50τ (m)	4 (5) -H
5.58τ (m)	3-H
6.51τ (m)	1-H
6.75τ (m)	2-H
7.50τ (m)	6n (6x) -H



a: R = *p*NBz
b: R = H

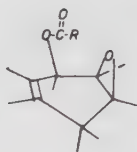
Aus **96a** und **97a** konnten die Alkohole **96b** und **97b** durch Ammonolyse in mit Ammoniak gesättigtem wasserfreiem Methanol quantitativ freigesetzt werden (farblose Öle). Ihre Strukturen sind durch Elementaranalyse und ^1H -NMR-Spektren (s. Abb. 47 und 48, S. 74) abgesichert.

Als Ausgangsstoffe zur Darstellung definierter Inositderivate besitzen die Verbindungen **96b** und **97b** großes Interesse. Für die Darstellung von 2-Desoxistreptamin (**4**) wurde dieser Syntheseweg über die Monochloride **94** und **95** nicht weiter verfolgt, da er gegenüber den Monobromiden **92** und **93** nicht die erhoffte Vereinfachung erbrachte.

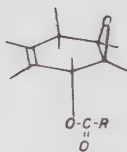
2.C.4. Darstellung der 2,4-Dinitrophenolate **98a/99a** und der 4-Nitrophenolate **98b/99b**

Bei der ersten Variante (s. Schema, S. 65) für die Darstellung des 2-Desoxistreptamins (**4**) und des in 5-Position epimeren 2-Desoxistreptamins (**106**) sollten in den Monobromiden **92** und **93** die Bromreste durch potentielle Alkoholfunktionen regio- und stereospezifisch ausgetauscht und anschließend die Doppelbindung *syn*-epoxidiert werden. Das hierfür bereits bewährte Verfahren der Umsetzung mit Tetramethylammoniumacetat unter $\text{S}_{\text{N}}2$ -Bedingungen konnte keine Anwendung finden. Frühere Untersuchungen⁹¹⁾ in dieser Richtung ergaben, daß Verbindungen der Struktur **107** und **108** mit

Persäuren sich nicht zu den gewünschten Diepoxiden umsetzen ließen



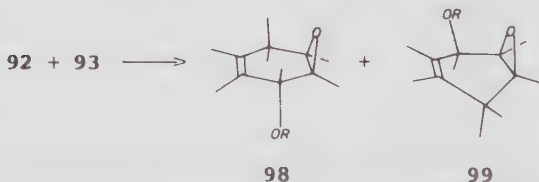
107



108

Von der Möglichkeit der späteren Freisetzung des Alkohols durch nucleophile Substitution boten sich als Alternative die entsprechenden 2,4-Dinitro- und 4-Nitrophenolate an.

Rührte man ein Gemisch von **92** und **93** in wasserfreiem Acetonitril mit der äquimolaren Menge Tetraethylammonium-2,4-dinitrophenolat, das durch Titration von Tetraethylammoniumhydroxid mit 2,4-Dinitrophenol und anschließendem Trocknen kristallin erhalten wurde, so ließen sich nach dem Aufarbeiten und Umkristallisieren in 98-proz. Ausbeute hellgelbe Kristalle isolieren, deren Elementaranalyse der geforderten Bruttozusammensetzung entsprach. Das Dünnschichtchromatogramm und das ^1H -NMR-Spektrum zeigten das Vorliegen der beiden Isomere **98a** und **99a** im Verhältnis von 55:45.



a: 2,4-(NO_2) $_2\text{C}_6\text{H}_3$
b: 4- NO_2 - C_6H_4 -

Eine Trennung gelang auf Kieselgel mit Benzol/Ethylacetat (4:1). Umsetzungen in Aceton, Methylenchlorid oder Chloroform unter sonst gleichen Bedingungen führten in allen Fällen zu einem ca 1:1-Gemisch der Isomere.

Analog verlief die Reaktion mit Tetraethylammonium-4-nitrophenolat, obwohl das schon ziemlich basisch reagierende Salz (pH 9) leicht HBr-Eliminierung hätte verursachen können. **98b** (Schmp. 110-112 °C, farblose Nadeln) und **99b** (Schmp. 137 °C, farblose Kristalle)

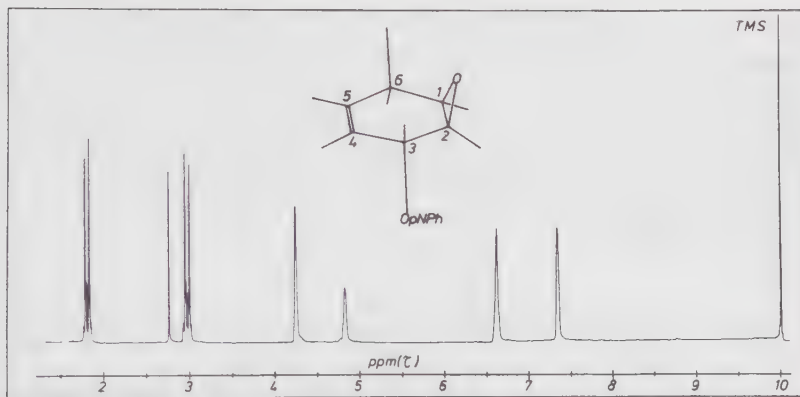


Abb. 49. ¹H-NMR-Spektrum (180 MHz) von 98b in CDCl₃.

1.76τ (m)	3' (5')-H	4.78τ (m)	3-H
2.95τ (m)	2' (6')-H	6.60τ (m)	1 (2)-H
4.26τ (m)	4 (5)-H	7.38τ (m)	6n (6x)-H

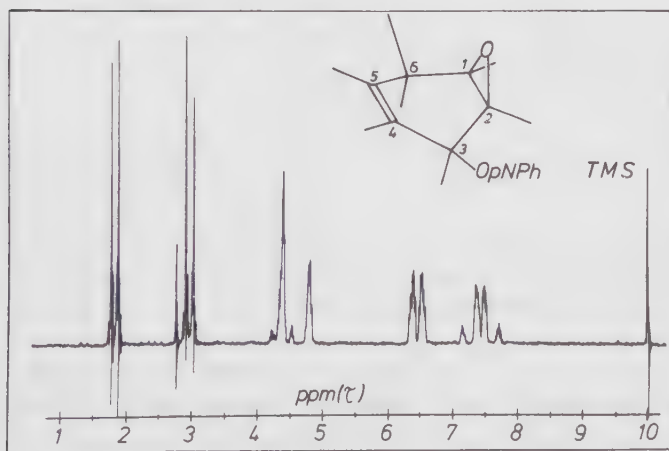


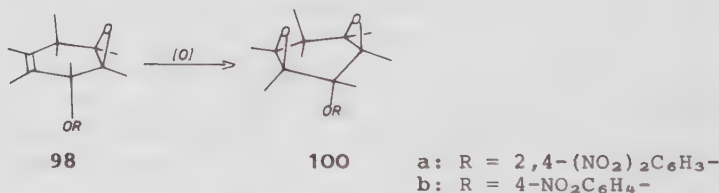
Abb. 50. ¹H-NMR-Spektrum (90 MHz) von 99b in CDCl₃.

1.80τ (m)	3' (5')-H
2.95τ (m)	2' (6')-H
4.40τ (AB)	4-H
4.45τ (AB)	5-H
4.80τ (m)	3-H
6.40τ (m)	1-H
6.52τ (m)	2-H
7.40τ (AB)	6n-H
7.53τ (AB)	6x-H

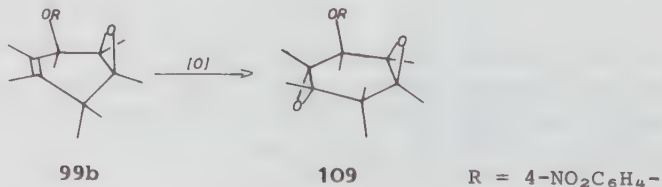
lassen sich wegen ihrer besseren Löslichkeit mit geringerem Arbeitsaufwand trennen als **98a** und **99a**. Die Strukturen sind durch Elementaranalyse und spektroskopische Daten gesichert. Die ^1H -NMR-Spektren (Abb. 49, 50, S. 77) weisen den für diese Systeme bereits bekannten Habitus auf: tiefere Feldstärke für die Resonanzen der Epoxidprotonen bei *cis*-Anordnung der Substituenten als bei *trans*-Anordnung.

2.C.5. Epoxidation der Monoepoxide **98a**, **98b** und **99b**

Zur Darstellung der 1,4-Diepoxide **100a** bzw. **100b** wurden **98a** bzw. **98b** in Chloroform mit überschüssiger *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt (24 h, 20 °C, Totalumsatz). Quantitativ wurde jeweils ein einheitliches kristallines Diepoxid isoliert, deren ^1H -NMR-Spektren die *syn*-Anordnung der Epoxide eindeutig bestätigen.



Die für die Synthese von **106** erforderliche Zwischenstufe **101b** sollte sich auf analoge Weise ausgehend von **99b** realisieren lassen. Die dazu ausgeführte Epoxidation von **99b**, die eine wesentlich längere Reaktionszeit (48 h) und einen größeren Überschuß an *m*-Chlorperbenzoesäure als bei **98b** bedurfte, verlief in der Tat einheitlich und quantitativ (farblose Nadeln, Schmp. 191 °C). Die Tatsache jedoch, daß es sich laut ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 52) um das 1,4-*trans*-Diepoxid **109** handelt, ließ diesen Syntheseweg zu **106** scheitern.



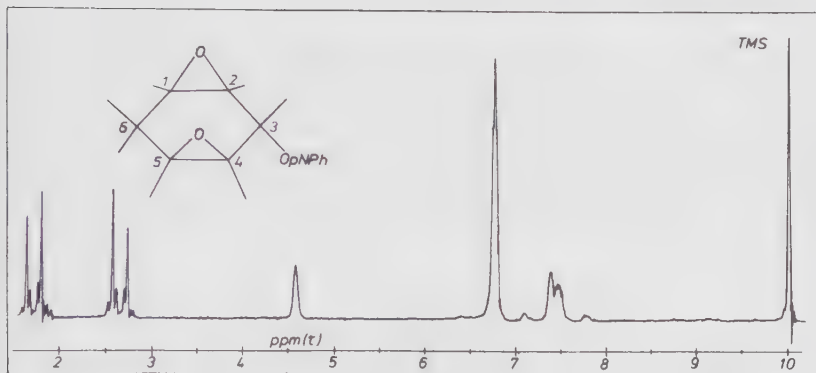


Abb. 51. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 100b in CDCl_3 .

1.71 τ (m)	3' (5')-H
2.56 τ (m)	2' (6')-H
4.55 τ (m)	3-H
6.75 τ (m)	1 (2,4,5)-H
7.35 τ (AB)	6 n -H
7.55 τ (AB)	6 x -H

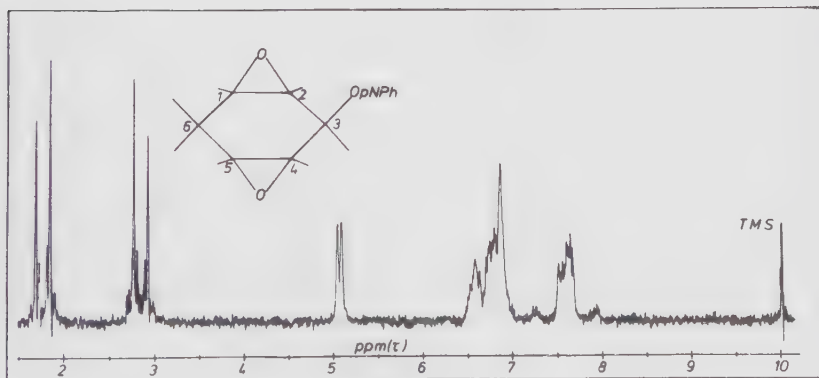
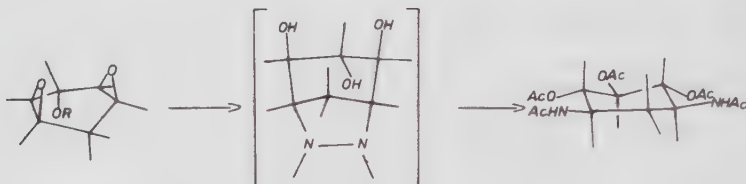


Abb. 52. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 109 in CDCl_3 .

1.78 τ (m)	3' (5')-H
2.80 τ (m)	2' (6')-H
5.08 τ (sd; $J = 2.5$ Hz)	3-H
6.48 - 7.05 τ (m)	1 (2,4,5)-H
7.48 τ (AB)	6 n -H
7.69 τ (AB)	6 x -H

2.C.6. Hydrazinolyse von 100a und 100b

Mit der Behandlung von Hydrazin zur Einführung der 1,3-*cis*-ständigen Aminofunktionen sollte gleichzeitig und in einem Schritt die Alkoholfunktion mit Eliminierung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin bzw. 4-Nitrophenylhydrazin freigesetzt werden. Dabei dürften sterische und elektronische Faktoren einen Angriff in α -Stellung zur Methylengruppe und damit die Bildung des gewünschten Hydrazinaddukts **102** begünstigen.

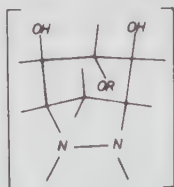


100 a: R = 2,4-(NO₂)₂C₆H₃-
b: R = 4-NO₂C₆H₄-

102

4b

Rührte man **100a** in methanolischer Hydrazinlösung bei Raumtemperatur, so schied sich augenblicklich 2,4-Dinitrophenylhydrazin (tiefrote Kristalle) ab. Die weitere Umsetzung (katalytische Hydrierung mit *Raney*-Nickel und anschließende Acetylierung in Pyridin/Essigsäureanhydrid) lieferte große farblose Kristalle des Pentaacetats **4b** in einer Ausbeute von 75 % bezogen auf **100a**. Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe und Spektrenvergleich weisen die Verbindung eindeutig aus. Analoge Umsetzung von **100b** mit Hydrazin erforderte wie zu erwarten höhere Temperatur und längere Reaktionszeit. Versuche, durch äquimolaren Einsatz von Hydrazin selektiv die Epoxide ohne Etherspaltung zu öffnen und ein Hydrazinaddukt der Struktur **110** zu isolieren, blieben jedoch erfolglos.



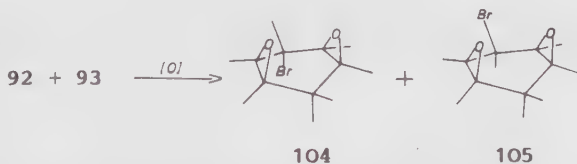
110

R = 4-NO₂C₆H₄-

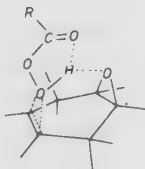
2.C.7. Darstellung der Diepoxide 104 und 105

Der über die 4-Nitrophenolate **98b** und **99b** bzw. die 2,4-Dinitrophenolate **98a** und **99a** führende Syntheseweg hat den Nachteil, daß nur eines der beiden - nicht äquilibrierbaren - Phenolate hierfür eingesetzt werden kann. Der Alternativweg (Variante II) über die Diepoxide **104** und **105** wurde deshalb konzipiert, in der Erwartung, daß die Monobromide **92** und **93** spezifisch *syn*-epoxidiert würden und **104** und **105** äquilibrierbar seien.

Zur Epoxidation mit Trifluorperessigsäure¹⁴³⁾ in mit Natriumhydrogenphosphat gepufferter Methylenchlorid-Lösung wurde ein ca. 1:1-Gemisch der Monobromide **92** und **93** eingesetzt. Die Aufarbeitung lieferte ein kristallines Produkt, das laut DC-Kontrolle aus zwei Komponenten bestand. Durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Methanol konnten beide Verbindungen rein isoliert werden (Gesamtausbeute 98 %). Die ¹H-NMR-Spektren (Abb. 53 und 54, S. 82) bestätigen die Strukturen **104** bzw. **105**. **104** fällt in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 110 °C an (80 %), **105** in langen feinen Nadeln vom Schmelzpunkt 142 °C (18 %).



Die gerade auch im Vergleich mit **99b** erstaunliche *syn*-Stereospezifität der Epoxidation von **92** läßt sich offensichtlich nicht allein darauf zurückführen, daß die vorhandene Epoxidfunktion den Übergangszustand der Reaktion¹⁴⁴⁾ durch Wasserstoffbrückenbindung zu stabilisieren vermag. *)



*) Ein solcher Nachbargruppeneffekt bei der Epoxidation mit Persäuren ist durch Untersuchungen von Henbest¹⁴⁵⁾ wohl bekannt.

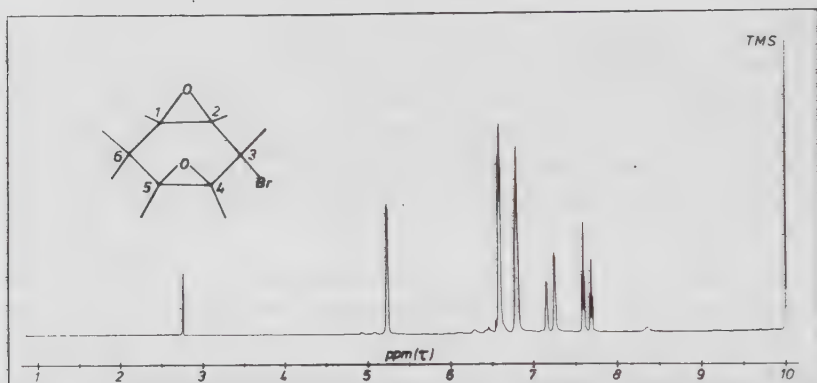


Abb. 53. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von 104 in CDCl_3 .

5.21τ (m)	3-H
6.59τ (m)	2(4)-H
6.80τ (m)	1(5)-H
7.21τ (m; $J = 17.0$ Hz)	6 α -H
7.65τ (dt; $J = 17.0, 3.0$ Hz)	6 α -H

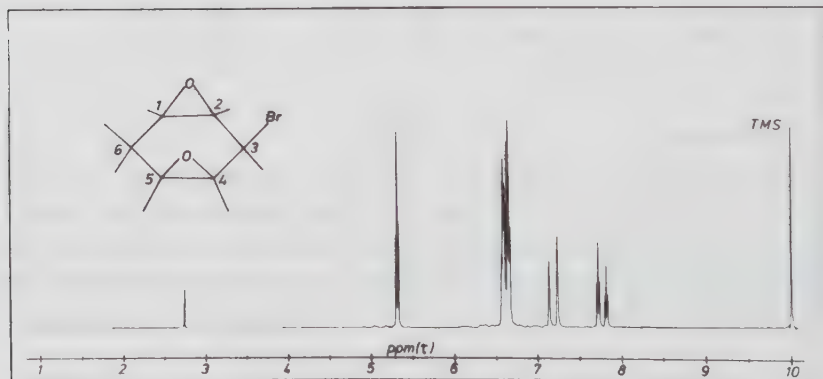
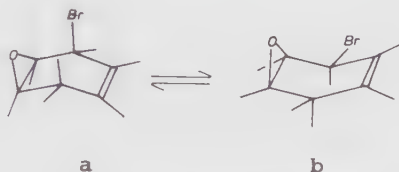


Abb. 54. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von 105 in CDCl_3 .

5.27τ (t; $J = 3.0$ Hz)	3-H
6.58τ (m)	2(4)-H
6.64τ (m)	1(5)-H
7.20τ (m; $J = 17.0$ Hz)	6 α -H
7.72τ (dt; $J = 17.0, 3.0$ Hz)	6 α -H

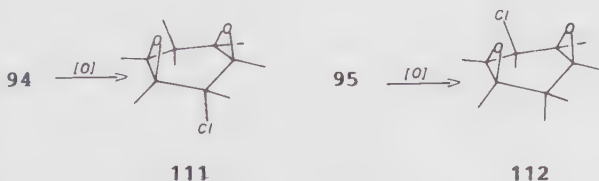
Die Tatsache, daß bei der Epoxidation von 1,4-Cyclohexadien keine Stereoselektivität beobachtet wird¹⁴⁶⁾, deutet schon darauf hin, daß darüber hinaus auch noch sterische Faktoren wirksam sind.

In der Tat scheint in den möglicherweise stark abgeflachten Wannenkonformationen **a** und **b**, von denen **b** bevorzugt sein sollte, nach Modellbetrachtungen ein Angriff von der Oberseite günstiger als von der Unterseite zu sein.



Mit ähnlichen Argumenten wird die selektive Oxidation des 3,3,6,6-Tetramethyl-1,4-cyclohexadiens zum *syn*-Diepoxid erklärt¹⁴⁷⁾.

Zu Vergleichszwecken wurden auch die Monochloride **94** und **95** epoxidiert. Bei Einsatz von isomerenreinem **94** bzw. **95** konnte jeweils quantitativ ein einheitliches kristallines Produkt isoliert werden. Die Strukturen **111** und **112** sind durch ihre ¹H-NMR-spektroskopischen Daten eindeutig ausgewiesen (Abb. 55, 56, S. 84; vgl. auch Abb. 53, 54, S. 82).



Die für die Synthese von **4** (s. Schema S. 65) sehr nachteilige Begünstigung des Diepoxids **105** gegenüber **104** (1:4) veranlaßten uns, Äquilibrierungsversuche anzustellen. In Analogie zum Verhalten der vergleichbaren Monoepoxide **92** und **93** sollte eine Anreicherung von **105** am ehesten in Acetonitril erfolgen.

Wird **104** 5 h rückfließend mit katalytischen Mengen Tetraethylammoniumbromid in wasserfreiem Acetonitril erhitzt, so stellt sich ein Gleichgewichtsgemisch **104** $\rightleftharpoons$ **105** von ca. 1:9 ein. Im Vergleich mit dem Gleichgewicht der Monobromide **92/93** ist im Gleichgewicht

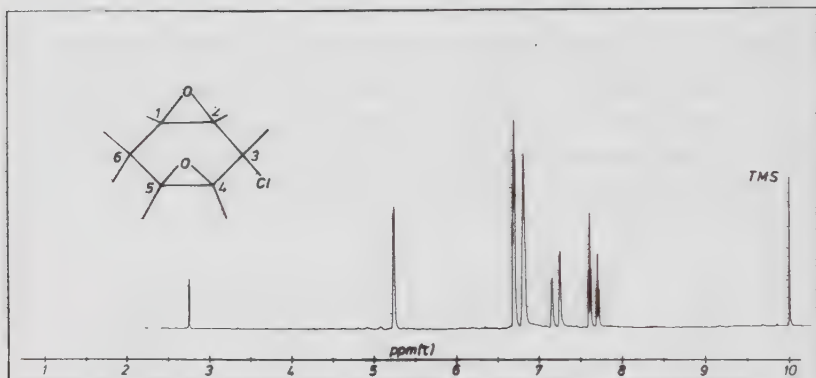


Abb. 55. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von 111 in CDCl_3 .

5.24 τ (m)	3-H
6.70 τ (m)	2(4)-H
6.82 τ (m)	1(5)-H
7.20 τ (m; $J = 17.0$ Hz)	6 n -H
7.65 τ (dt; $J = 17.0, 3.0$ Hz)	6 x -H

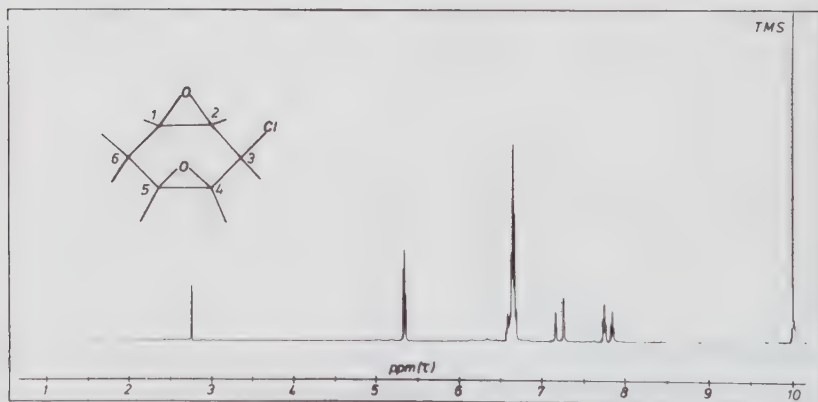
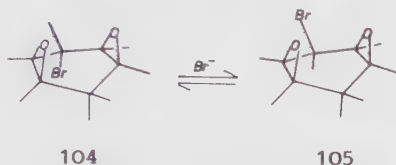


Abb. 56. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von 112 in CDCl_3 .

5.32 (t; $J = 3.0$ Hz)	3-H
6.65 (m)	1(2,4,5)-H
7.21 (m; $J = 17.0$ Hz)	6 n -H
7.79 (t; $J = 17.0, 3.0$ Hz)	6 x -H

104/105 das *endo*-Isomer noch einmal um den Faktor 2 begünstigt; die Begründung ist sicherlich berechtigt, wonach ein relativ größeres Dipolmoment von **105** gegenüber dem Monoepoxid **92** maßgebend ist.



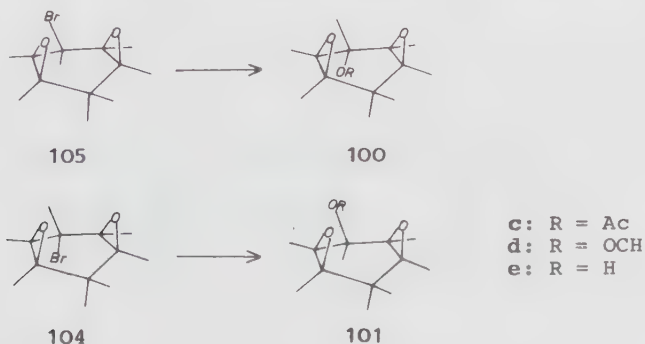
Durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Methanol erhält man **105** rein.

2.C.8. Darstellung der Alkohole **100e** und **101e**

Die als Ausgangssubstanzen für die geplante Hydrazinolyse benötigten Verbindungen **100e** und **101e** haben wir durch selektive Bromsubstitution in **105** bzw. **104** mittels Acylaten und anschließende Verseifung angestrebt.

Unter den im Falle der Allylbromide **92/93** und Diepoxidibromide **30/64/89** bewährten Bedingungen (wasserfreies Aceton, Tetraalkylammoniumacylat) isolierte man ausgehend von **105** nahezu quantitativ das Monoacetat **100c** (Schmp. 91 °C, farblose Kristalle) bzw. das Monoformiat **100d** (Schmp. 82 °C, farblose Blättchen).

Selektive Bromsubstitution ließ sich auch bei **104** verwirklichen und lieferte quantitativ das Acetat **101c** (Schmp. 88 °C) bzw. das Formiat **101d** (Schmp. 74 °C).



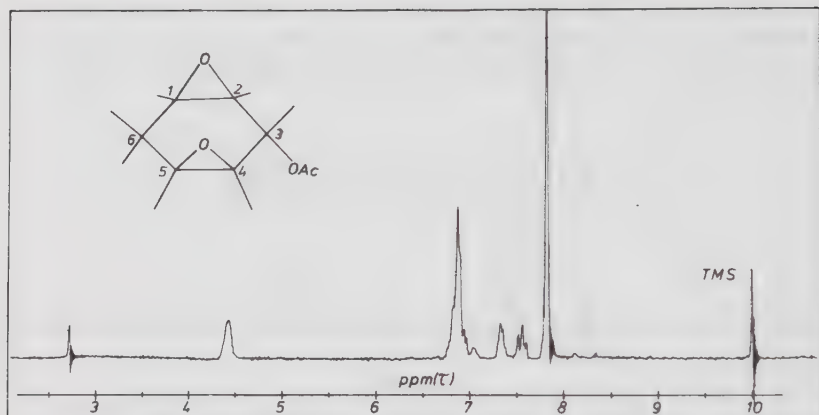


Abb. 57. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **100c** in CDCl_3 .

4.46τ (m)	3-H
6.86τ (m)	1 (2,4,5) -H
7.25τ (AB; $J = 17.0$ Hz)	6n-H
7.68τ (AB; $J = 17.0$ Hz)	6x-H
7.84τ (s)	COCH_3

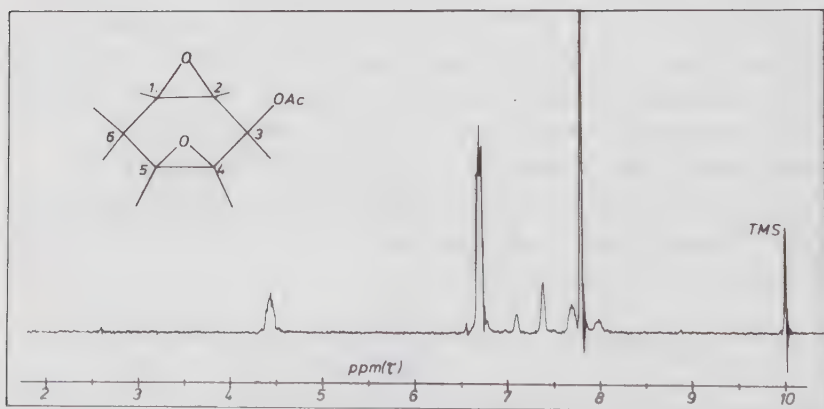


Abb. 58. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **101c** in CDCl_3 .

4.43τ (m)	3-H
6.70τ (m)	1 (2,4,5) -H
7.26τ (AB; $J = 17.0$ Hz)	6n-H
7.80τ (s)	COCH_3
7.82τ (AB; $J = 17.0$ Hz)	6x-H

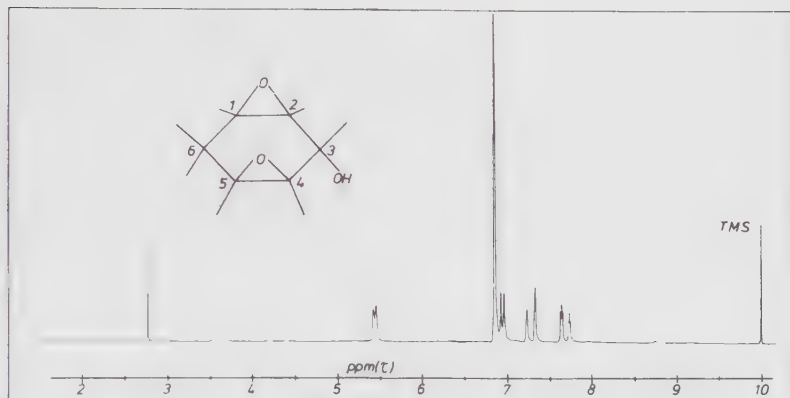


Abb. 59. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **100e** in CDCl_3 .

5.42 τ (m)	3-H
6.82 τ (m)	1(2,4,5)-H
6.92 τ (d; $J = 4.0$ Hz)	OH
7.35 τ (m; $J = 17.0$ Hz)	6 n -H
7.65 τ (dt; $J = 17.0, 3.0$ Hz)	6 x -H

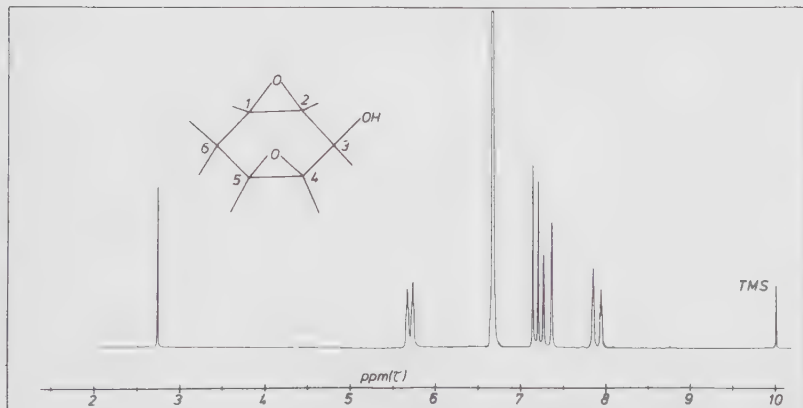


Abb. 60. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **101e** in CDCl_3 .

5.68 τ (m; $J = 8.0$ Hz)	3-H
6.67 τ (m)	1(2,4,5)-H
7.18 τ (d; $J = 8.0$ Hz)	OH
7.38 τ (d; $J = 17.0$ Hz)	6 n -H
7.90 τ (dt; $J = 17.0, 3.0$ Hz)	6 x -H

Die Freisetzung der Alkohole **100e** und **101e** aus den Acetaten **100c** und **101c** bzw. Formiaten **100d** und **101d** verläuft quantitativ in mit Ammoniak gesättigtem Methanol. Durch Umkristallisation aus Methylacetat fiel **100e** in farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 92 - 94 °C, **101e** in farblosen langen Nadeln vom Schmelzpunkt 127 °C an. Die ¹H-NMR-Spektren (Abb. 59, 60, S. 87) bestätigen eindeutig deren Struktur und weisen sich durch einen gleichbleibenden symmetrischen Habitus aus.

2.C.9. Hydrazinolyse von **100e** und **101e**

Für den Angriff des Hydrazins in **100e** und **101e** stehen mehrere Möglichkeiten offen (1,4-Angriff, 1,3-Angriff in α-Stellung und 1,3-Angriff in β-Stellung zur Methylengruppe). Im Hinblick auf die vorliegenden Ergebnisse der Hydrazinolyse in vergleichbaren Verbindungen (s. Kap. 2.B.4 und S. 80) sollte am ehesten 1,3-Angriff in α-Stellung zur Methylengruppe erfolgen.

Die Umsetzung von **100e** mit wäßriger Hydrazinlösung (2 h, 100 °C) lieferte ein farbloses Öl, das sich an der Luft rasch zersetzte (Braunfärbung). Wegen der Vielzahl der entstandenen Verbindungen blieb eine genaue Produktanalyse erfolglos. Es schien daher ratsam, den gewünschten, anscheinend sehr instabilen 1,3-Diimino-1,2,3-tridesoxi-inosit **102** als Azoverbindung zu isolieren. Dazu wurde die Reaktionslösung kurze Zeit mit aktiviertem Quecksilberoxid gerührt. Die Aufarbeitung ergab ein hellgelbes Öl, das einer sofortigen Acetylierung in Pyridin/Essigsäureanhydrid unterzogen wurde. Aus Methanol konnten in 85proz. Ausbeute bezogen auf **100e** farblose Kristalle isoliert werden, die bei 141 °C unzersetzt schmelzen. Charakteristisch für die Azoverbindung **113b** ist im IR-Spektrum die Absorption bei 1540 cm⁻¹ (-N=N-) und im ¹H-NMR-Spektrum die kleine Kopplungskonstante $J_{e,e} = 4.0$ Hz als Folge der durch die Azo-Brücke bedingten quasi-all-axialen Anordnung der Substituenten. Dazu im Einklang stehen die bei relativ niedrigem Feld (7.91τ) absorbierenden Acetylprotonen, charakteristisch für axiale Acetylsignale¹⁴⁸⁾.

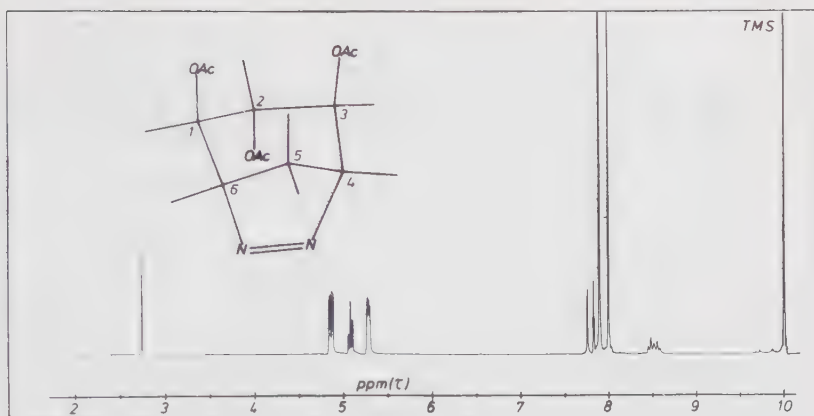


Abb. 61. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **113b** in CDCl_3 .

4.85 τ (dd; $J = 2.0, 4.0$ Hz)	1(3)-H
5.10 τ (t; $J = 4.0$ Hz)	2-H
5.30 τ (m)	4(6)-H
7.80 τ (d; $J = 9.0$ Hz)	5 α -H
7.91 τ (s)	COCH_3
8.02 τ (s)	COCH_3
8.52 τ (dt; $J = 9.0, 3.0$ Hz)	5 e -H

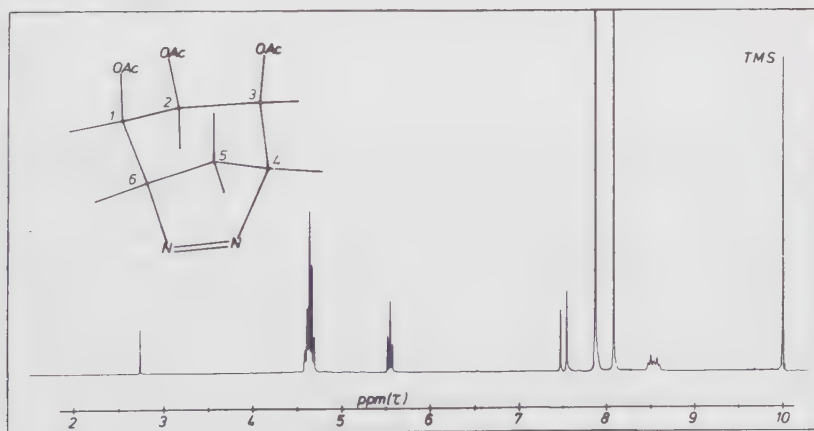
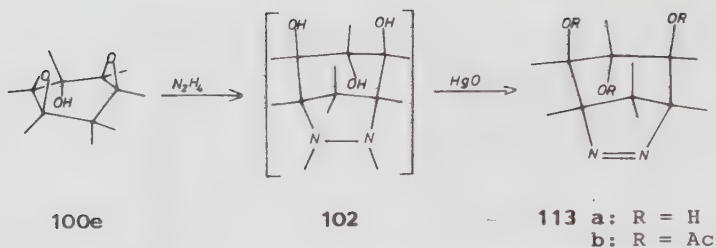
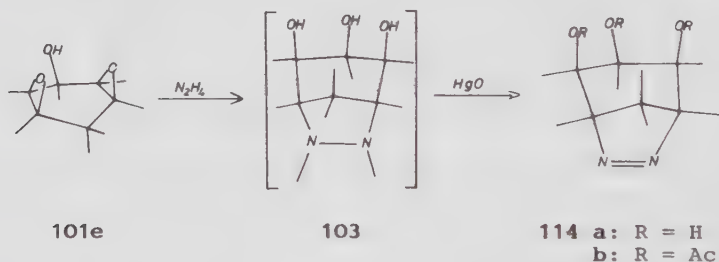


Abb. 62. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **114b** in CDCl_3 .

4.53 - 4.73 τ (m)	1(3,4,6)-H
5.54 τ (t; $J = 3.0$ Hz)	2-H
7.50 τ (d; $J = 9.0$ Hz)	5 α -H
7.89 τ (s)	COCH_3
8.10 τ (s)	COCH_3
8.52 τ (dt; $J = 9.0, 3.0$ Hz)	5 e -H



Analog wurde die Hydrazinolyse mit **101e** durchgeführt. Die direkt angeschlossene Oxidation mit HgO und Acetylierung in Pyridin/Essigsäureanhydrid lieferte in 87proz. Ausbeute ein einheitliches kristallines Produkt (Fp. 129 °C), dessen Struktur **114b** ¹H-NMR-spektroskopisch (Abb. 62, S. 89) gesichert ist.



Beide Verbindungen, **113b** und **114b**, sind für Azoverbindungen thermisch erstaunlich stabil und sind nicht lichtempfindlich.

Mit der Isolierung und Charakterisierung von **113b** und **114b** konnten die Strukturen der Zwischenstufen **102** und **103** als gesichert gelten. Die Darstellung von 2-Desoxistreptamin (**4**) und des epimeren **106** ließ sich nun in einem Arbeitsgang, von **100e** bzw. **101e** ausgehend, durchführen. Dazu wurde unmittelbar nach der Umsetzung von **100e** mit Hydrazin die Reaktionslösung katalytisch hydriert (Raney-Nickel, 10 atm, 5 h, 20 °C). Die daran angeschlossene Acetylierung in Pyridin/Essigsäureanhydrid lieferte nach längerem Stehen in Methanol bei -30 °C große würfelförmige Kristalle in einer Ausbeute von 89 % bezogen auf **100e**. Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe und ¹H-NMR-Analyse bestätigen die Struktur **4b** (Abb. 63).

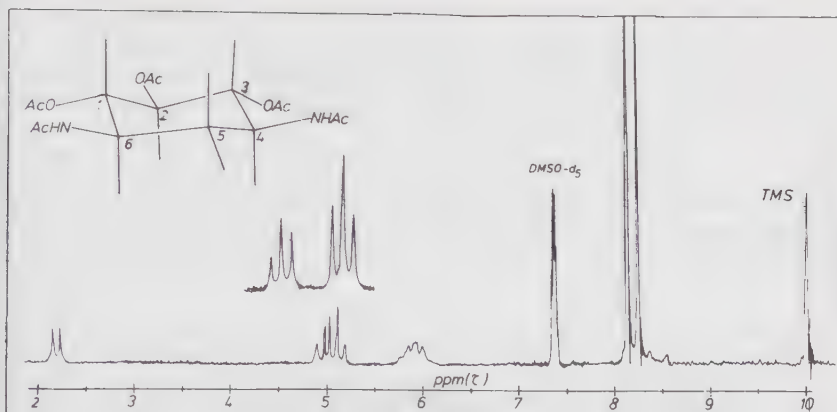


Abb. 63. ^1H -NMR-Spektrum (100 MHz) von **4b** in DMSO-d_6 .

2.21 τ (d; $J = 9.0$ Hz)	N-H
4.98 τ (t; $J = 10.0$ Hz)	2-H
5.14 τ (t; $J = 10.0$ Hz)	1(3)-H
5.94 τ (m)	4(6)-H
8.10 τ (s)	O-COCH ₃
8.26 τ (s)	N-COCH ₃

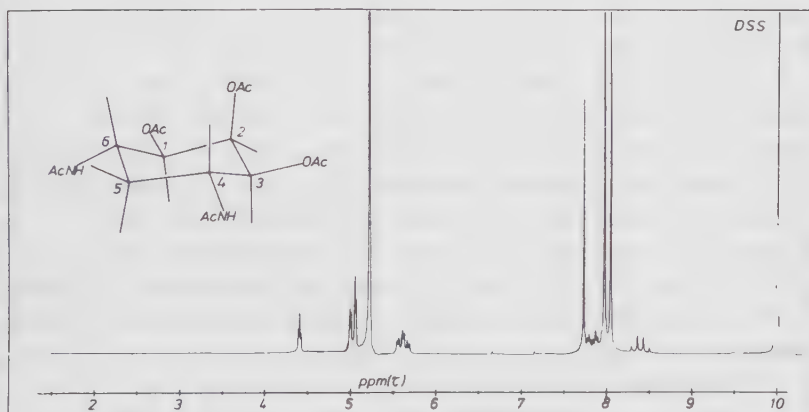
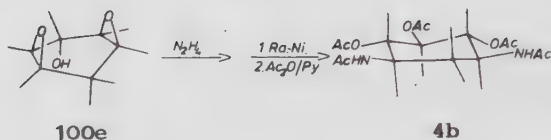
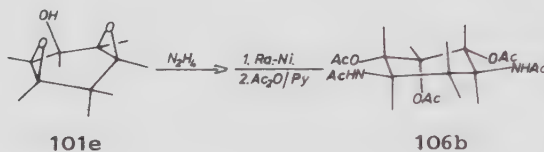


Abb. 64. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **106b** in D_2O .

4.43 τ (t; $J = 2.5$ Hz)	2-H
5.03 τ (dd; $J = 8.0, 2.5$ Hz)	1(3)-H
5.61 τ (m)	4(6)-H
7.74 τ (s)	O-COCH ₃
7.83 τ (dt; $J = 12.0, 3.0$ Hz)	5e-H
7.95 τ (s)	O-COCH ₃
8.08 τ (s)	N-COCH ₃
8.40 τ (q; $J = 12.0, 8.0$ Hz)	5a-H

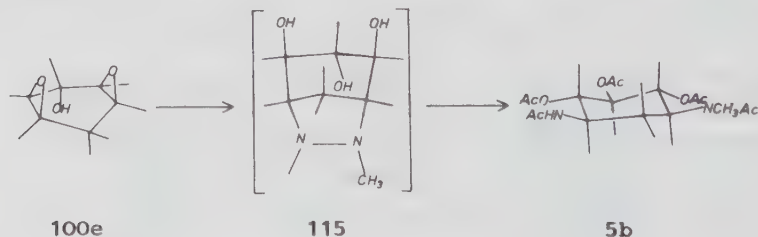


Entsprechend gibt **101e** in 87proz. Gesamtausbeute das epimere Pentaacetat **106b** (Schmp. 290 °C, farblose Kristalle; 1H -NMR-Spektrum s. Abb. 64, S. 91).



2.C.10. Darstellung des D,L-Hyosamins (5)

Nach den hochselektiven Synthesen für die Desoxistreptamine **4** und **106** sollte die Darstellung des D,L-N-Methyl-2-desoxistreptamins (D,L-Hyosamin, **5**) nach dem gleichen Prinzip keine Schwierigkeiten bereiten. Hierzu wurde **100e** in wäßriger Lösung mit N-Methylhydrazin umgesetzt, katalytisch mit Raney-Nickel hydriert und in Pyridin/Essigsäureanhydrid acetyliert. In einer Ausbeute von 81 % bezogen auf **100e** isolierte man farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 203 °C, deren Struktur **5b** 1H -NMR-spektroskopisch gesichert ist. Das 1H -NMR-Spektrum (Abb. 65) wird durch die Existenz von Rotationsisomeren sehr komplex. Auch hier blieben die Bemühungen, die Zwischenstufe **115** zu isolieren, infolge zu großer Luftempfindlichkeit erfolglos.



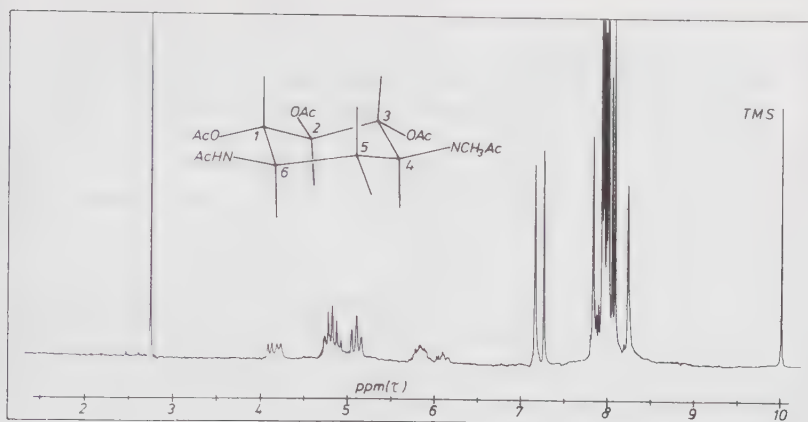


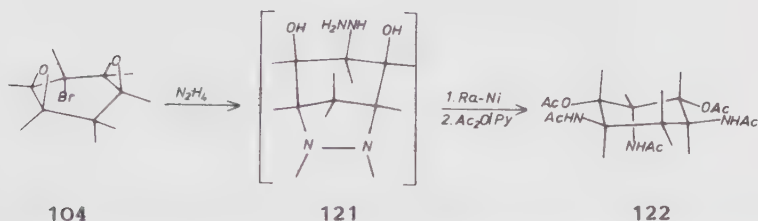
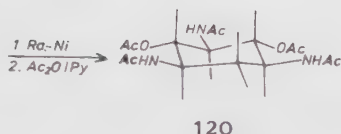
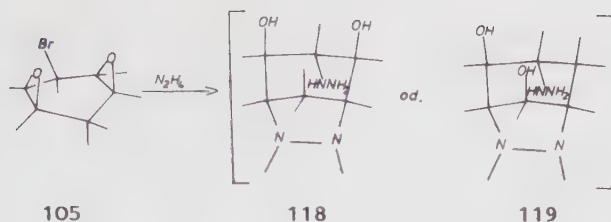
Abb. 65. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **5b** in CDCl_3 .

4.10 und 4.23 τ	(d; $J = 8.0$ Hz)	N-H
4.80 und 5.10 τ	(t; $J = 8.0$ Hz)	1(3)-H
4.90 und 5.10 τ	(t; $J = 8.0$ Hz)	2-H
5.83 und 6.10 τ	(m)	4(6)-H
7.21 und 7.30 τ	(s)	CH_3
7.90 - 8.20 τ		COCH_3

2.C.11. Diskussion

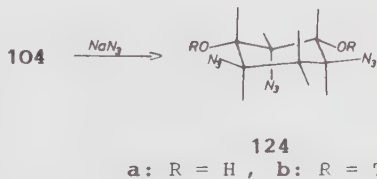
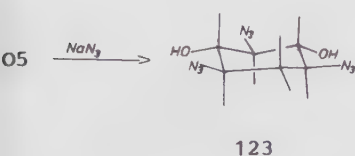
Die hier vorgestellten, auf S. 65 skizzierten Synthesen für 2-Desoxistreptamin (**4**), des epimeren 2-Desoxistreptamin (**106**) und des D,L-Hyosamin (**5**) sind durch ihren geringen Aufwand und durch ihre hohen Ausbeuten den bisherigen eindeutig überlegen. Ausgehend von Benzol wird **4** bzw. **5** über sieben Stufen in einer Gesamtausbeute von 42.5 % bzw. 38.5 % verglichen mit der besten bisherigen Synthese^{16,23)} von 2.2 % bzw. 1.4 % Ausbeute erhalten. **106** wurde mit 41 % Ausbeute gewonnen verglichen mit der bisherigen Synthese¹⁸⁾, ausgehend von Cyclopentadien, mit < 1 % Ausbeute.

Auch der weniger effektive Alternativweg über das 4-Nitrophenolat **98b** bzw. 2,4-Dinitrophenolat **98a** hat gegenüber bisherigen Synthesen noch große Vorteile. So eignen sich **98b** und **98a** ausgezeichnet zur Darstellung von 2-Desoxistreptaminderivaten, die für die spezifische Knüpfung glykosidischer Bindungen von Bedeutung sind (s. Kap. 2.C.14).



Ein weiterer Zugang zu **120** und **122** ergab sich aus der Umsetzung von **105** und **104** mit NaN_3 . Aus vorangegangenen Substitutionen an **105** und **104** war eine selektive Epoxidöffnung in α -Stellung zur Methylengruppe zu erwarten.

Tatsächlich isolierte man nach der Aufarbeitung jeweils ein Produkt, deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Abb. 68 und 69, S. 97) sich nur mit den Strukturen **123** und **124a** vereinbaren ließen. Das Triazido-**triol** **123** fällt aus Chloroform in Form farbloser langer Nadeln vom Schmelzpunkt 128°C an (93 %), **124a** als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 110°C (95 %).



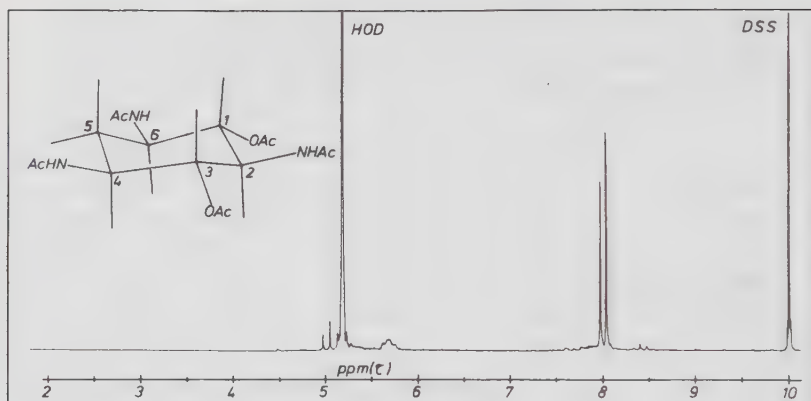


Abb. 66. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **120** in D_2O .

5.05τ (t; $J = 10.0$ Hz)	1(3)-H
5.69τ (m)	2(4,6)-H
7.98τ (s)	O-COCH ₃
8.03τ (s)	N-COCH ₃
8.42τ (m; $J = 10.0$ Hz)	5α-H

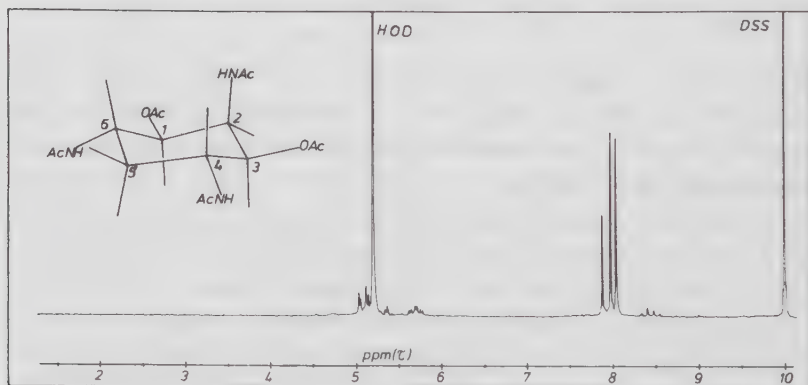


Abb. 67. ^1H -NMR-Spektren (180 MHz) von **122** in D_2O .

5.10τ (dd; $J = 10.0, 3.0$ Hz)	1(3)-H
5.38τ (t; $J = 3.0$ Hz)	2-H
5.70τ (m)	4(6)-H
7.90τ (s)	N-COCH ₃ (a)
7.98τ (s)	O-COCH ₃ (e)
8.07τ (s)	N-COCH ₃ (e)
8.43τ (m; $J = 9.5$ Hz)	5α-H

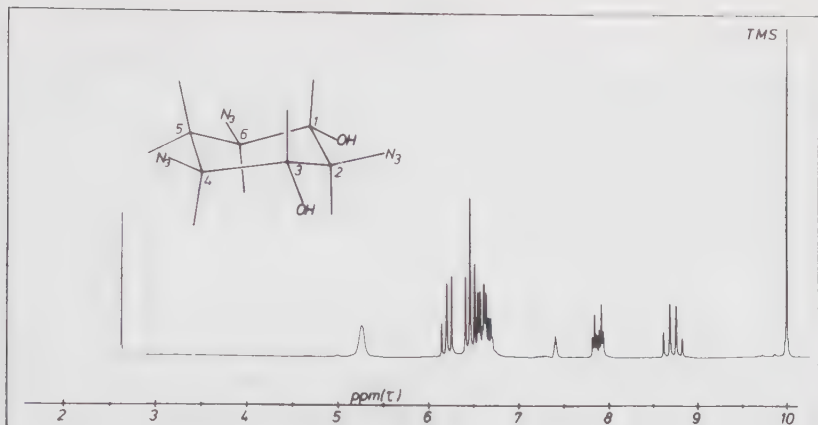


Abb. 68. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von 123 in CDCl_3 .

5.30τ (m)	OH
6.22τ (t; $J = 10.0$ Hz)	2-H
6.49τ (t; $J = 10.0$ Hz)	1(3)-H
6.65τ (m)	4(6)-H
7.90τ (dt; $J = 13.0, 3.0$ Hz)	5e-H
8.74τ (q; $J = 13.0, 10.0$ Hz)	5a-H

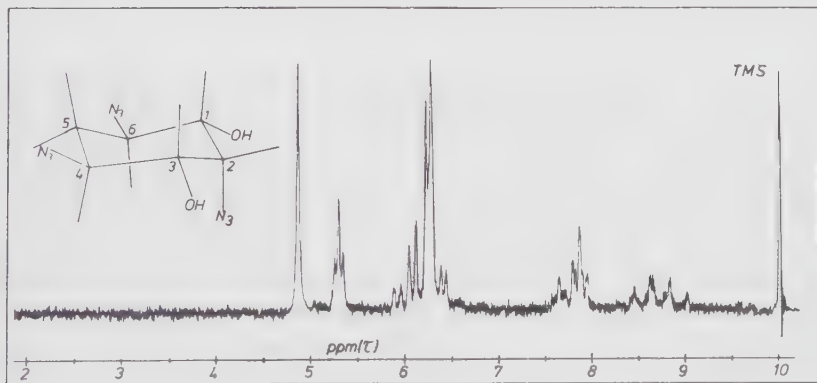


Abb. 69. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 124a in $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$.

5.31τ (t; $J = 3.0$ Hz)	2-H
5.86 - 6.50τ (m)	1(3,4,6)-H
7.80τ (dt; $J = 13.0, 3.0$ Hz)	5e-H
8.70τ (m)	5a-H

Die Freisetzung der Aminfunktionen erfolgte ohne Komplikationen durch katalytische Hydrierung mit *Raney-Nickel*.

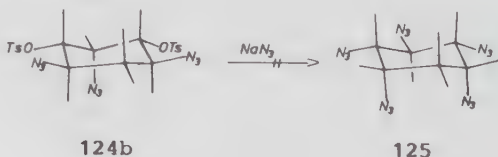
Betrachtet man **120** und **122** als modifizierte 2-Desoxistreptamine, so gewinnen im Hinblick auf Glykosidierungsreaktionen die Zwischenstufen **123** und **124a** an Bedeutung (s. Kap. 2.C.14).

2.C.13. Versuche zur Darstellung des Pentaazidocyclohexans (**125**)

Die leichte Zugänglichkeit der Triazide **123** und **124a** veranlaßten uns, Versuche in Richtung eines noch nicht bekannten Pentaaminocyclohexans anzustellen. Hierzu sollten die zwei Hydroxylgruppen in **124a** zuerst in besser austretende Funktionen überführt werden und dann unter S_N2 -Bedingungen mit NaN_3 zum Pentaazid **125** substituiert werden.

Die auf konventionellem Wege erfolgte Umsetzung von **124a** mit *p*-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin lieferte in 97proz. Ausbeute das Ditosylat **124b** in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 138 °C. Elementaranalyse und 1H -NMR-Spektrum stehen im Einklang mit der postulierten Struktur **124b** (s. Abb. 70, S. 99).

Bei der Umsetzung von **124b** in wasserfreiem DMF oder HMPT mit NaN_3 ließ sich jedoch kein Hinweis auf eine Bildung von **125** finden. Nach mehreren Stunden Erhitzen auf 100 °C konnte lediglich Ausgangsprodukt nachgewiesen werden, bei 150 °C Reaktionstemperatur erlitt **124b** undefinierte Zersetzung. Für diesen trotz idealer Bedingungen für S_N2 -Reaktionen¹⁵²⁾ enttäuschenden Verlauf gibt es zahlreiche Beispiele¹⁵³⁾, wonach in Sechsringen axiale, elektronegatив geladene Substituenten in Nachbarschaft zur austretenden Funktion deren Substitution durch elektronegatив geladene Nucleophile erschweren oder gar verhindern.



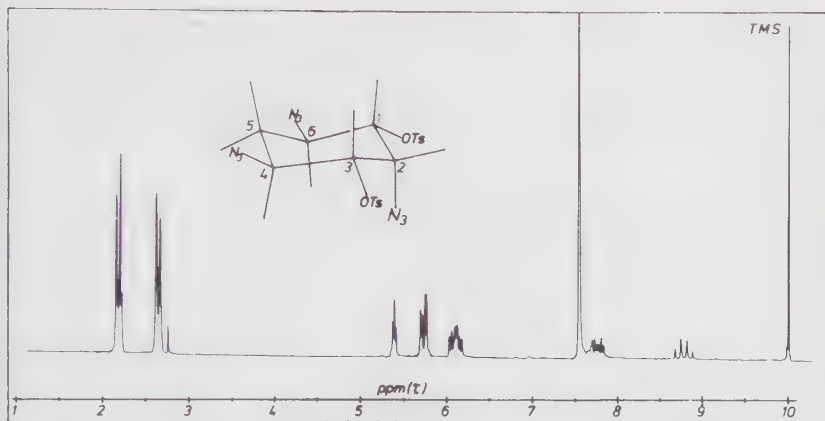
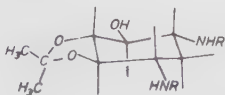


Abb. 70. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **124b** in CDCl_3 .

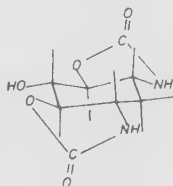
2.21 τ (m)	2' (6')-H
2.63 τ (m)	3' (5')-H
5.40 τ (t; $J = 3.0$ Hz)	2-H
5.74 τ (dd; $J = 3.0, 10.0$ Hz)	1 (3)-H
6.0-6.2 τ (m)	4 (6)-H
7.55 τ (s)	Tos-CH ₃
7.75 τ (dt; $J = 13.0, 3.0$ Hz)	5e-H
8.72 τ (q; $J = 13.0, 10.0$ Hz)	5a-H

.C.14. Darstellung von 2-Desoxistreptamin-Derivaten

Ein wichtiger Schritt auf dem Gebiet der Totalsynthesen von Aminoglykosid-Antibiotika¹⁵⁴⁾ ist die glykosidische Verknüpfung des Glykons (Inosit-Derivat) mit dem Pyranose- oder Furanoserest. Hierbei fanden modifizierte *Koenigs-Knorr-Reaktionen*^{155,156)} erfolgreich Anwendung. Für eine spezifisch einheitliche Reaktion bedarf es jedoch einer gezielten Derivatisierung des Aglykon-Teils. Häufig eingesetzt wurden bisher die von *Mezawa et al.*¹⁵⁷⁾ synthetisierten Derivate **126** und **127**.



126 $\text{R} = \text{O}_2\text{CCH}_2\text{Ph}$

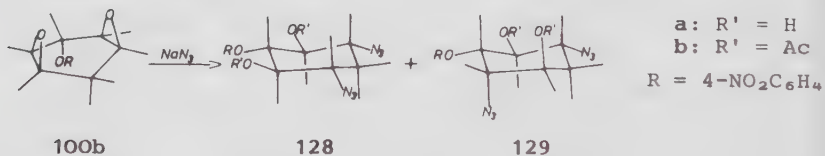


127

Die relativ niedrigen Ausbeuten (10 - 15 %) bei den Kondensationsreaktionen mit **126**¹⁵⁸⁾ bzw. **127**¹⁵⁹⁾ deuten jedoch auf eine ziemlich starke sterische Abschirmung der Hydroxyl-Funktion in **126** und **127** hin.

Mit dem 4-Nitrophenolat **100b** und dem 2,4-Dinitrophenolat **100a** schienen Verbindungen zur Verfügung zu stehen, die durch Substitution mit NaN_3 für Glykosidierungsreaktionen geeignete 2-Desoxistreptamin-Derivate liefern sollten.

Die Reaktion von **100b** mit einem Überschuß an NaN_3 in MgCl_2 -gepuffertem Methanol (3 d, 65 °C) lieferte in 91proz. Ausbeute ein kristallines Produkt, das laut DC-Kontrolle aus zwei Komponenten bestand.



Fraktioniertes Umkristallisieren aus Ethylacetat ergab zuerst hellgelbe lange Nadeln vom Schmelzpunkt 161 °C und danach grobe farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 149 °C im Verhältnis von ca. 55:45. Beide Verbindungen wiesen die Bruttozusammensetzung $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_5$ auf. Die IR-Spektren zeigten bei 2100 cm^{-1} die intensive Absorption der $\text{N}=\text{N}$ -Valenzschwingung. Unterschiedliche Symmetrie der ^1H -NMR-Spektren sowie plausible Reaktionsmechanismen machen die Strukturen **128a** und **129a** wahrscheinlich.

Eine eindeutige Zuordnung gelang mit der Darstellung der Derivate **128b** und **129b**. Wie zu erwarten, ist für die Absorption der Acetylprotonen in **128b** nur ein Signal zu sehen (Abb. 73, S. 102), während für **129b** entsprechend einer axialen und einer äquatorialen Acetylgruppe zwei Signale auftauchen (Abb. 74, S. 102).

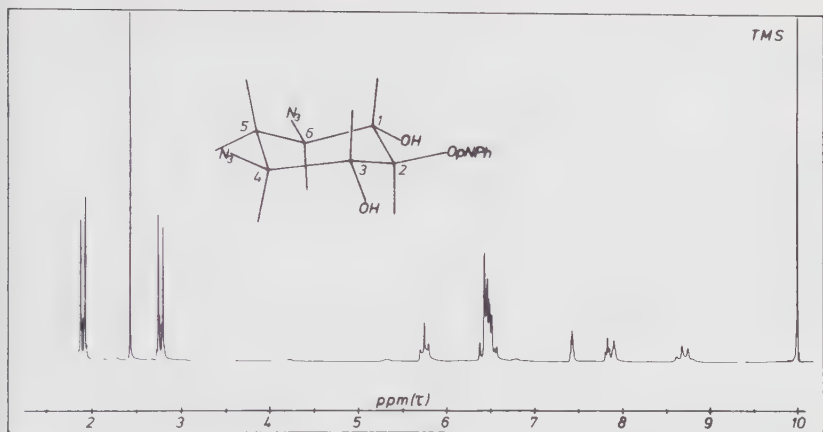


Abb. 71. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **128a** in $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$.

1.90τ (m)	3' (5')-H
2.80τ (m)	2' (6')-H
5.73τ (t; $J = 10.0$ Hz)	2-H
6.40 - 6.60τ (m)	1 (3,4,6)-H
7.98τ (dt; $J = 13.0, 3.0$ Hz)	5e-H
8.70τ (m; $J = 13.0$ Hz)	5a-H

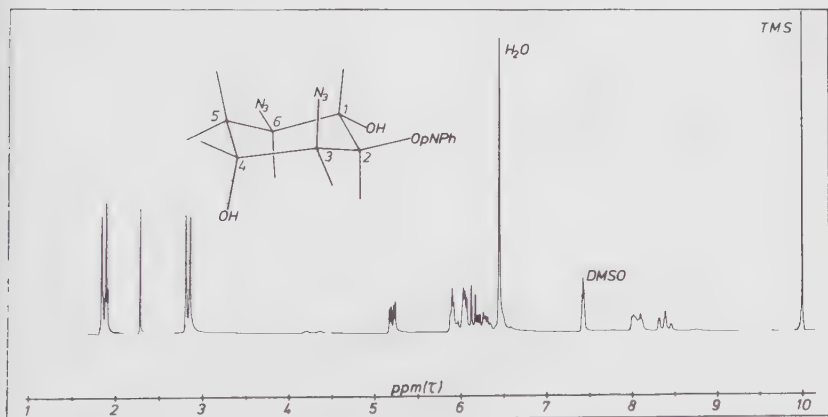


Abb. 72. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **129a** in $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$.

1.88τ (m)	3' (5')-H
2.85τ (m)	2' (6')-H
5.20τ (dd; $J = 10.0, 3.0$ Hz)	2-H
5.85 - 6.40τ (m)	1 (3,4,6)-H
8.05τ (dt; $J = 13.0, 3.0$ Hz)	5e-H
8.40τ (m; $J = 13.0$ Hz)	5a-H

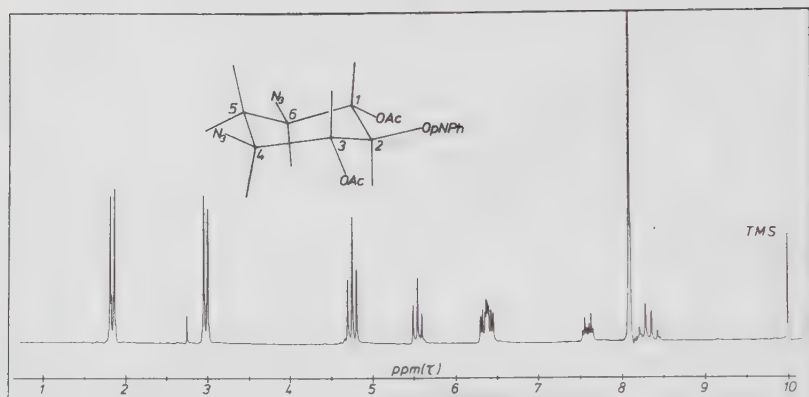


Abb. 73. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **128b** in CDCl_3 .

1.85 τ (m)	3' (5')-H
3.00 τ (m)	2' (6')-H
4.77 τ (t; $J = 10.0$ Hz)	1(3)-H
5.56 τ (t; $J = 10.0$ Hz)	2-H
6.40 τ (m)	4(6)-H
7.60 τ (dt; $J = 13.0, 3.0$ Hz)	5e-H
8.10 τ (s)	COCH_3
8.35 τ (q; $J = 13.0, 10.0$ Hz)	5a-H

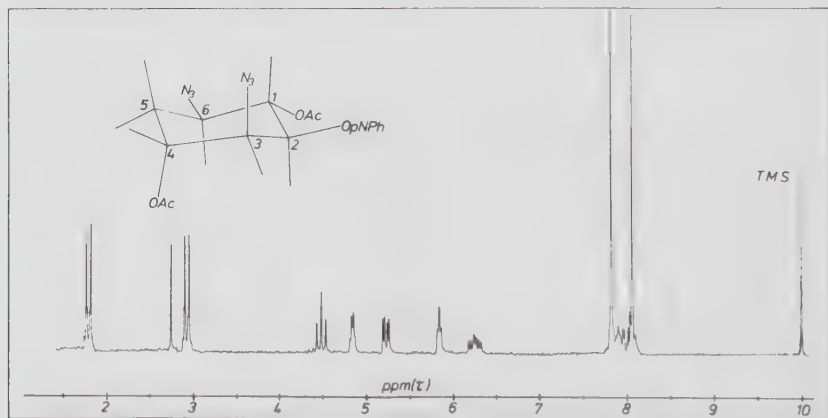


Abb. 74. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **129b** in CDCl_3 .

1.80 τ (m)	3' (5')-H
2.95 τ (m)	2' (6')-H
4.48 τ (t; $J = 10.0$ Hz)	1-H
4.85 τ (m)	4-H
5.23 τ (dd; $J = 10.0, 3.0$ Hz)	2-H
5.85 τ (t; $J = 3.0$ Hz)	3-H
6.30 τ (m)	6-H
7.81 τ (s)	COCH_3
7.80 - 8.15 τ	5e (5a)-H
8.07 τ (s)	COCH_3

Mit der Möglichkeit, nachträglich (nach erfolgter Monoglykosidierung) den Epoxidring unter milden Bedingungen zu öffnen, war auch die Monosubstitution zu **130a** interessant.

Unter analogen Bedingungen mit einem Äquivalent NaN_3 lieferte die Umsetzung nach Aufarbeitung und Umkristallisation in 95proz. Ausbeute einheitliche farblose Kristalle (Schmp. 131°C). Anhand des Derivates **130b**, das auf konventionellem Weg (Pyridin/Essigsäureanhydrid) mit 98proz. Ausbeute dargestellt wurde, konnte mit dessen spektroskopischen Daten die Struktur **130a** bzw. **130b** (s. Abb. 5) bewiesen werden.

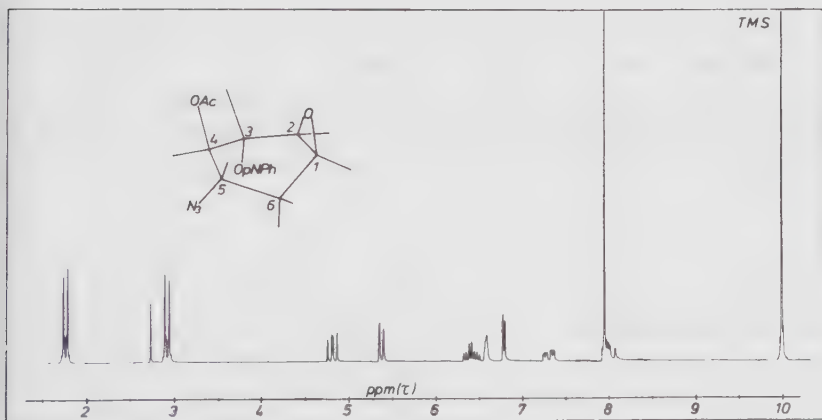
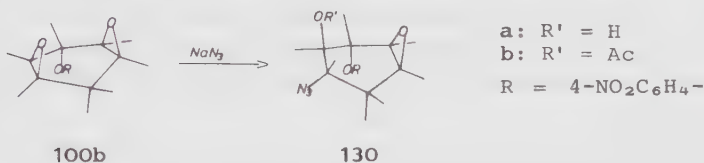


Abb. 75. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **130b** in CDCl_3 .

1.70 τ (m)	3' (5')-H
2.90 τ (m)	2' (6')-H
4.84 τ (dd; $J = 11.5, 8.5$ Hz)	4-H
5.40 τ (sd; $J = 8.5$ Hz)	3-H
6.40 τ (m)	5-H
6.60 τ (m)	1-H
6.81 τ (sd; $J = 9.5$ Hz)	2-H
7.30 τ (m)	6e-H
7.95 τ (s)	COCH_3
8.05 τ (m)	6a-H

Damit ist auch gezeigt, daß **128a** und **129a** die gleiche Vorstufe haben bzw. daß der nucleophile Angriff in **130a** an beiden Epoxid-Positionen mit etwa gleicher Wahrscheinlichkeit erfolgt.

2.C.15. Diskussion

Mit der Synthese des Diazids **128a** steht ein neues 2-Desoxistreptamin-Derivat zur Verfügung, das sich zur spezifischen Glykosidierung in 4-O- und 6-O-Position von **4** anbietet. Die Freisetzung der Aminfunktionen durch Hydrierung bzw. des Alkohols durch Hydrazinolyse sollte nach erfolgter Glykosidierung keine Schwierigkeiten bereiten. Ebenso sollte sich auf der Stufe des Monoazids **130a** spezifisch Monoglykosidierung mit anschließender Epoxidöffnung realisieren lassen. Verglichen mit **126** dürfte **130a** aufgrund der geringeren Raumbeanspruchung der Schutzgruppen (Epoxid für Isopropyliden, Azid für Benzyloxycarbonyl) reaktiver sein.

Für eine spezifische Monoglykosidierung in 5-O-Position von **4** scheint uns das Diepoxid **100e** als Alternative zu **127** geeignet, sofern sich analog der Synthese von **4** die anschließende Hydrazinolyse selektiv durchführen läßt. Untersuchungen in dieser Richtung stehen noch aus.

3. Zusammenfassung

- A. Der erste Teil beinhaltet Synthesen des *trans*-Benzoltrioxids (19) und ausgewählte Substitutionsreaktionen.
1. In den drei Synthesevarianten kommt den drei Anhydroinositen 27a, 31b und 34a zentrale Bedeutung zu. Nach derzeitigem Wissenstand ist die Synthese über 27a präparativ die Methode der Wahl.
 2. Saure bzw. basische Hydrolyse werden untersucht; einmal entsteht einheitlich der *chiro*-Inosit (47) zum anderen wegen Epoxidumlagerung die Inosite 47, 48, 49 und 50. Die Stereochemie bei der Dreifachöffnung durch N_3^- und Thioharnstoff/ H_2SO_4 wird aufgeklärt; 1,3,5- bzw. 1,2,5-*chiro*-Konfiguration sind jeweils durch Hochfeld- ^1H -NMR-Analysen festgelegt.
 3. Aus den Trisisothiuroniumsalzen 54 und 55 wird analog der Synthese des *cis*-Benzoltrisepisulfids das *trans*-Benzoltrisepisulfid (20) dargestellt. 20 ist eine luftempfindliche und thermolabile Verbindung, die sich bereits bei Raumtemperatur zu Benzol, Schwefel und Polymeren zersetzt. Versuche, durch Umsetzung von 20 mit Thioessigsäure in Pyridin ein Hexamercaptocyclohexan darzustellen, verlaufen ergebnislos.
- B. Der zweite Teil umfaßt die Chemie der Dibromide 21, 22 und 23.
1. Von 21 ausgehend gelingt die Darstellung der Dianhydroinosite 61b und 62a; Versuche, durch 1,4-Überbrückung in 61b und 62a zu den Trianhydroinositen 58 und 59 zu gelangen, bleiben ergebnislos.
 2. Die Darstellung des Diketals 75 ermöglicht einen Zugang zu neuartigen 1,4-N-überbrückten *cis*-Inositderivaten.
 3. Mit der leichten Zugänglichkeit der Verbindungen 31b, 65b und 90b gelingt auf einfachem Weg die Darstellung der Hydrazinaddukte 11, 12, 82, 85 und 88. Katalytische Hydrierung liefert Actinamin (6) und Streptamin (3) sowie Isomere desselben.

- C. Der dritte Teil beinhaltet eine Totalsynthese des 2-Desoxistreptamins (4), des D,L-Hyosamins (5), des epimeren 2-Desoxistreptamins (106) sowie einiger neuer Derivate von 4.
1. Durch Allylbromierung des Epoxids 91 mit N-Bromsuccinimid werden die Monobromide 92 und 93 gewonnen. Ihre Umsetzung mit Tri-(chlormethyl)-benzol liefert die Monochloride 94 und 95, aus denen man die Allylalkohole 96b und 97b gewinnt.
 2. 2-Desoxistreptamin (4) wird über zwei verschiedene Wege, beide von 92 und 93 ausgehend, hergestellt. Hydrazinolyse von 100a und 100b bzw. 100e mit anschließender katalytischer Hydrierung liefert 4. Das epimere 2-Desoxistreptamin (106) erhält man auf analogem Weg aus 101e.
 3. D,L-Hyosamin (5) wird durch Umsetzung von 100e mit N-Methylhydrazin gewonnen.
 4. Die Triaminocyclohexan-Derivate 120 und 122 werden aus den Diepoxiden 104 und 105 durch Behandeln mit Hydrazin und darauffolgender Hydrierung dargestellt. Durch Substitution mit NaN_3 erhält man die analogen Triazide 123 und 124.
 5. Reaktionen von 100b mit NaN_3 liefern die Diazide 128a und 129a sowie das Monoazid 130a.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

Es wurden folgende Geräte benutzt:

1. Kernresonanz

^1H -NMR: 60 MHz: Varian A 60 und A 60 D
90 MHz: Varian ERM 390
100 MHz: Varian HA 100-D
180 MHz: Bruker HX 180
270 MHz: Bruker HX 270

^{13}C -NMR: 25 MHz: Varian XL 100

Frau *Leppert*, Herrn *Schwander* und Herrn *Reinbold* danke ich für die Messungen der 60-MHz-Spektren. Herrn Dr. *Hunkler* danke ich für die 90-MHz- und 180-MHz-Spektren.

Für die Aufnahme und Interpretation der ^{13}C -NMR-Spektren bin ich Herrn Prof. Dr. *Fritz* von der Firma Ciba-Geigy AG, Basel, zu besonderem Dank verpflichtet.

2. IR-Spektren

Perkin Elmer PE 125, Perkin Elmer Infracord

Meiner Frau und Frl. *Menz* danke ich für die Aufnahme der Spektren.

3. Schmelzpunkte

Monoskop IV der Fa. Bock, Frankfurt/M. und Büchi Schmelzpunktapparatur der Fa. Büchi, Flawil/Schweiz

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Die Elementaranalysen wurden in der Analytischen Abteilung des Chemischen Laboratoriums der Universität Freiburg durchgeführt.

Bei der Säulenchromatographie wurde Kieselgel Woelm, 0.05 - 0.20 mm, bei der präparativen Schichtchromatographie Merck Kieselgel PF₂₅₄ als Adsorbens verwendet.

Herrn *Froom* und Herrn *Werle* danke ich für die Bereitstellung der Mono- und Dibromide, Herrn *Fehrenbach* für photographische Arbeiten.

4.1. 3,6-Di-O-acetyl-1,2-anhydro-muco-inosit (27a)

Zu einer Lösung von 2.1 g (10.0 mmol) **26a** in 50 ml Ethanol und 5 ml Wasser läßt man innerhalb 3 h unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 1.6 g (10.1 mmol) KMnO_4 und 1.5 g MgSO_4 in 50 ml Wasser zutropfen. Man rührt nach beendeter Zugabe noch 30 min und saugt vom anfallenden Braunstein ab. Das Filtrat wird auf ca. 10 ml eingengt und dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO_4 engt man die Lösung auf ca. 30 ml ein. Beim Abkühlen auf -20°C fallen farblose Kristalle vom Schmp. 150°C aus.

Ausb. 1.8 g (75 %).

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_7$ (246.1) Ber. C 48.78 H 5.73

Gef. C 48.68 H 5.66

IR (KBr): 3600 - 3200 (OH), 2960 (CH), 1740 (-CO-O-), 1250, 1040, 800 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$, 90 MHz): $\tau = 4.85$ (m, 3(6)-H, $J = 6.0$ Hz), 6.38 (m, 4(5)-H, $J = 6.0$ Hz), 6.88 (m, 1(2)-H), 7.90 (s, COCH_3).

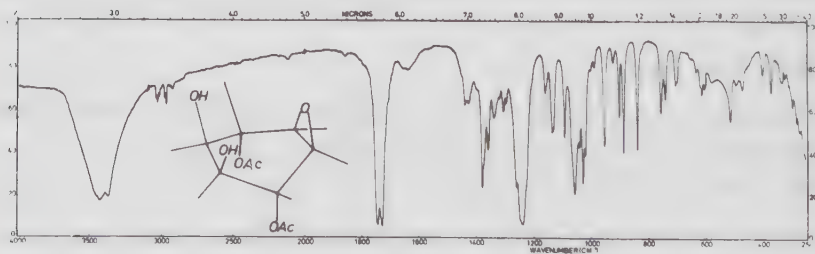


Abb. 76. IR-Spektrum von **27a**.

4.2. 3,6-Di-O-acetyl-4,5-di-O-*p*-toluolsulfonyl-1,2-anhydro-muco-inosit (27b)

6.0 g (24.4 mmol) **27a** werden in 20 ml absol. Pyridin gelöst und unter Eiskühlung 10.0 g (56 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid dazugegeben. Nach 36 stdg. Stehen bei 20°C werden zur Zerstörung des

überschüssigen Tosylchlorids unter Eiskühlung tropfenweise ca. 8 l Wasser zugegeben. Nach 1 h gießt man die Lösung auf 50 ml vorgekühlte verd. H_2SO_4 und schüttelt mit 50 ml Chloroform aus. Nach Trocknen über $MgSO_4$ engt man die Lösung am Rotationsverdampfer auf ca. 15 ml ein und reinigt die Lösung über eine Kieselgelsäule (10 cm) mit Chloroform als Elutionsmittel. Aus Methanol erhält man farblose Kristalle.

Ausb. 12.9 g (96 %).

Schmp. 157 °C.

analyse: $C_{24}H_{26}O_{11}S_2$ (554.5) Ber. C 51.97 H 4.72 S 11.56
Gef. C 51.72 H 4.75 S 11.74

IR (KBr): 2970 (CH), 1745 (-CO-O-), 1595, 1360, 1230, 1170, 900, 860, 750, 670 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): τ = 2.30 (m, 2'(6')-H), 2.70 (m, 3(6)-H), 4.60 (m, 4(5)-H, J = 6.0 Hz), 6.88 (m, 1(2)-H), 7.55 (s, Tos-CH₃), 7.97 (s, COCH₃).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 74.27 (4(5)-C), 66.64 (3(6)-C), 52.18 (1(2)-C), 21.71 (Tos-CH₃), 20.58 (COCH₃).

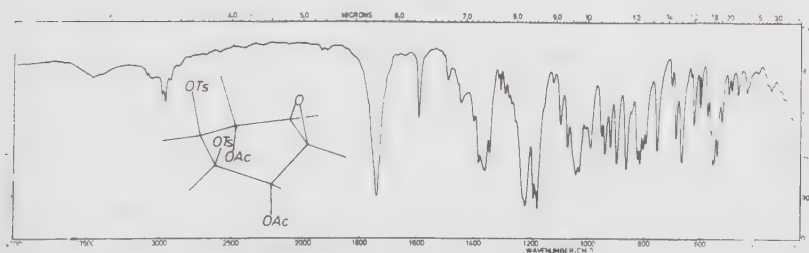


Abb. 77. IR-Spektrum von 27b.

3. 4,5-Di-O-*p*-toluolsulfonyl-1,2-anhydro-*muco*-inosit (27d)

In die Lösung von 12.0 g (21.6 mmol) 27b in 20 ml Methanol wird ca. 10 min gasförmiges Ammoniak eingeleitet. Nach 24 h ist die Verseifung quantitativ. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der feste Rückstand aus Tetrachlorkohlentstoff rekristallisiert.

Ausb. 10.0 g (99 %), farblose Kristalle.

Schmp. 192 °C.

Analyse: $C_{20}H_{22}O_9S_2$ (470.5) Ber. C 51.05 H 4.71 S 13.62
Gef. C 51.15 H 4.59 S 13.84

IR (KBr): 3500 (OH), 3090, 2960, 2920 (CH), 1595, 1450, 1370, 1190, 1160, 1090, 1070, 1050, 980, 930, 880, 850, 760, 550 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): τ = 2.30 (m, 2'(6')-H), 2.70 (m, 3'(5')-H), 4.60 (m, OH), 5.28 (m, 4(5)-H, J = 6.0 Hz), 5.96 (m, 3(6)-H, J = 6.0 Hz), 6.89 (m, 1(2)-H), 7.58 (s, Tos- CH_3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3/DMSO-d_6$): δ = 78.81 (4(5)-C), 65.45 (3(6)-C), 54.85 (1(2)-C).

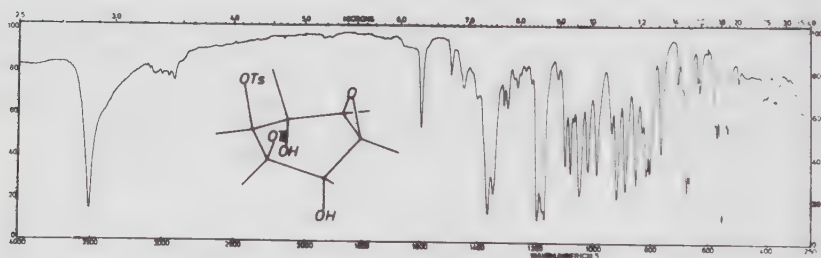


Abb. 78. IR-Spektrum von 27d.

4.4. 3,6-Di-O-acetyl-1,2:4,5-dianhydro-*muc*-inosit (31a)

10.0 g (37 mmol) 1,2:4,5-Dianhydro-3,6-dibrom-3,6-didesoxi-*cis*-inosit (30) und 10.6 g (80 mmol) Tetramethylammoniumacetat werden in 100 ml wasserfreiem Aceton aufgenommen und 48 h bei 20 °C gerührt. Man filtriert vom ausgefallenen Tetramethylammoniumbromid ab, engt das Filtrat am Rotationsverdampfer ein, nimmt den Rückstand in 30 ml Methylenchlorid auf und wäscht zur Entfernung noch vorhandener Spuren Tetramethylammoniumbromid mit 20 ml Wasser. Nach dem Trocknen über $MgSO_4$ und Abziehen des Lösungsmittels wird der feste Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausb. 8.3 g (98 %).

Schmp. 110 °C.

analyse: $C_{10}H_{12}O_6$ (228.2) Ber. C 52.63 H 5.29
Gef. C 52.61 H 5.17

IR (KBr): 3040, 2950 (CH), 1745 (-CO-O-), 1370, 1245, 1050, 1040, 905, 860, 800, 770 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): $\tau = 4.40$ (m, 3(6)-H), 6.88 (m, 1(2,4,5)-H), 7.85 (s, $COCH_3$).

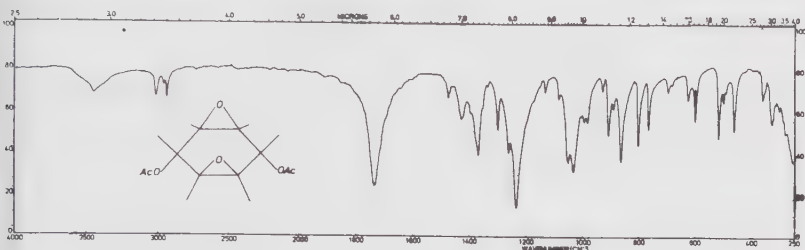


Abb. 79. IR-Spektrum von 31a.

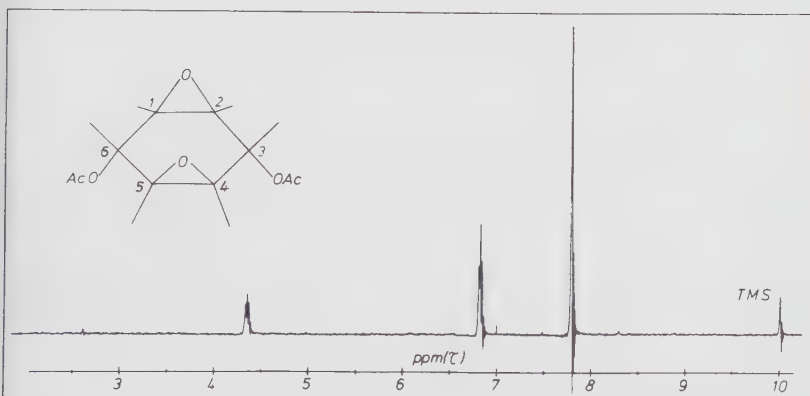


Abb. 80. 1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 31a in $CDCl_3$.

5. 1,2:4,5-Dianhydro-muco-inosit (31b)

Die Lösung von 6.8 g (30 mmol) 31a in 50 ml Methanol leitet man 10 min über KOH getrocknetes, gasförmiges Ammoniak ein. Nach 1 h bei 20 °C ist laut DC-Kontrolle die Ammonolyse vollständig.

Man zieht das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Methylacetat um.

Ausb. 4.2 g (99 %).

Schmp. 171 °C.

Analyse: $C_6H_8O_4$ (144.1) Ber. C 50.00 H 5.58
Gef. C 50.08 H 5.47

IR (KBr): 3650 - 3150 (OH), 3010, 2930 (CH), 1720, 1410, 1260, 1155, 1145, 940, 905, 850, 800 cm^{-1} .

1H -NMR (D_2O , 60 MHz): τ = 5.48 (m, 3(6)-H), 6.69 (m, 1(2,4,5)-H)

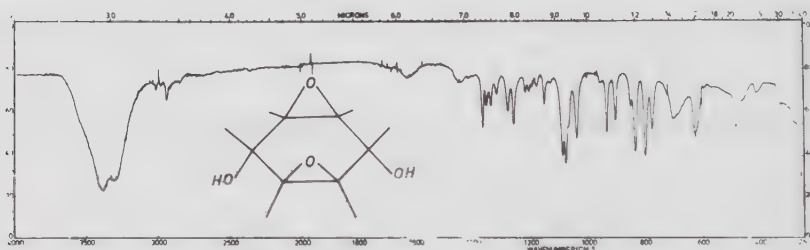


Abb. 81. IR-Spektrum von 31b.

4.6. 3-O-*p*-Toluolsulfonyl-1,2:4,5-dianhydro-*muc*-inosit (31c)

Die Lösung von 2.0 g (14 mmol) 31b in 15 ml wasserfreiem Pyridin wird unter Eiskühlung mit 2.7 g (14 mmol) Tosylchlorid versetzt. Nach 24 h bei 20 °C gießt man die Lösung auf 30 ml vorgekühlte verd. H_2SO_4 und extrahiert mit 50 ml Chloroform. Nach Trocknen d organischen Phase über $MgSO_4$ zieht man das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus 10 ml CCl_4 um.

Ausb. 2.6 g (65 %).

Schmp. 111 °C.

Beim Aufarbeiten der Mutterlauge isolierte man 1.0 g (17 %) Ditosylat 31d.

Analyse: $C_{13}H_{14}O_6S$ (298.3) Ber. C 52.34 H 4.73
Gef. C 52.18 H 4.64

IR (KBr): 3600 - 3200 (OH), 1350, 1210, 1180, 1160, 1090, 940, 910, 890, 865, 810, 770, 680, 550 cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃/D₂O, 60 MHz): τ = 2.10 (m, 2'(6')-H), 2.57 (m, 3'(5')-H), 4.85 (m, 3-H), 5.48 (m, 6-H), 6.81 (m, 1(2,4,5)-H), 7.52 (s, Tos-CH₃).

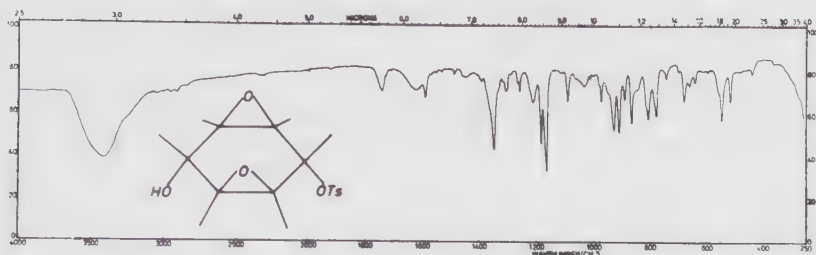


Abb. 82. IR-Spektrum von 31c.

4.7. 3,6-Di-O-p-toluolsulfonyl-1,2:4,5-dianhydro-*muco*-inosit (31d)

Durch Zugabe von 2 Äquivalenten Tosylchlorid unter sonst gleicher Durchführung und Aufarbeitung der Reaktion wie bei der Synthese von 31c erhält man in 95proz. Ausbeute 31d.

Schmp. 147 °C, farblose Kristalle (Methanol).

analyse: C₂₀H₂₀O₈S₂ (452.4) Ber. C 53.09 H 4.45 S 14.17
Gef. C 52.98 H 4.39 S 13.91

IR (KBr): 1600, 1360, 1250, 1180, 1165, 1090, 1000 - 940, 860, 760, 655, 550 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): τ = 2.18 (m, 2'(6')-H), 2.60 (m, 3'(5')-H), 4.90 (m, 3(6)-H), 6.88 (m, 1(2,4,5)-H), 7.51 (s, Tos-CH₃).

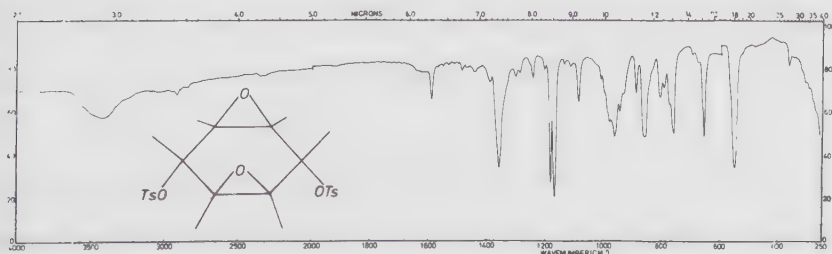


Abb. 83. IR-Spektrum von 31d.

4.8. 1-O-*p*-Toluolsulfonyl-2,3:5,6-dianhydro-*allo*-inosit (**34b**)

Die Lösung von 1.0 g (7.0 mmol) 2,3:5,6-Dianhydro-*allo*-inosit (**31a**) in 10 ml absol. Pyridin wird unter Eiskühlung mit 1.33 g (7.0 mmol) Tosylchlorid versetzt. Nach 24 h bei 20 °C gießt man die Lösung auf 20 ml vorgekühlte verd. H₂SO₄ und extrahiert mit 50 ml Chloroform. Nach Trocknen über MgSO₄ zieht man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und rekristallisiert den festen Rückstand aus 10 ml Methanol.

Ausb. 1.55 g (75 %).

Schmp. 109 °C, farblose Kristalle.

Beim Aufarbeiten der Mutterlauge isoliert man 0.5 g (17 %) Ditosylat **34c**.

Analyse: C₁₃H₁₄O₆S (298.3) Ber. C 52.34 H 4.73

Gef. C 52.51 H 4.58

IR (KBr): 3500 (OH), 2900, 1600, 1360, 1180, 960, 800, 650, 550 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): τ = 1.96 (m, 2'(6')-H), 2.43 (m, 3'(5')-H), 4.85 (m, 1-H), 5.68 (m, 4-H, J_{4,OH} = 10 Hz), 6.53 (m, 2(3)-H), 6.80 (m, 5(6)-H), 7.33 (d, OH, J_{OH,4} = 10 Hz), 7.50 (s, Tos-CH₃).

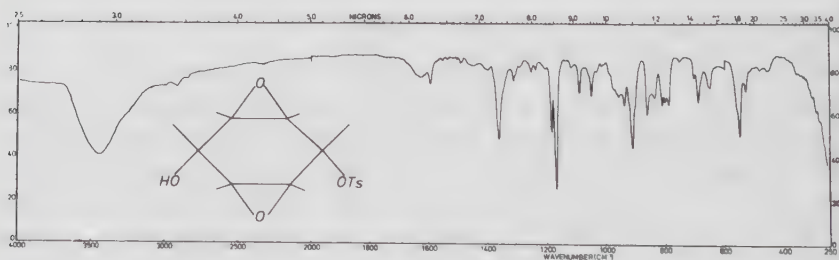


Abb. 84. IR-Spektrum von **34b**.

4.9. 1,4-Di-O-*p*-toluolsulfonyl-2,3:4,5-dianhydro-*allo*-inosit (**34c**)

Durch Zugabe von 2 Äquivalenten Tosylchlorid unter sonst gleicher Durchführung und Aufarbeitung der Reaktion wie bei **34b** erhält man in 98proz. Ausbeute **34c**.

Schmp. 136 °C, farblose Kristalle (Methanol).

Analyse: $C_{20}H_{20}O_8S_2$ (452.4) Ber. C 53.09 H 4.45 S 14.17
Gef. C 53.21 H 4.35 S 14.34

IR (KBr): 1600, 1370, 1250, 1190, 1180, 1090, 980, 895, 860, 840, 810, 660, 590, 550 cm^{-1} .

¹H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): τ = 2.20 (m, 2'(6')-H), 2.60 (m, 3'(5')-H), 5.06 (m, 1(4)-H), 6.73 (m, 2(3)-H), 6.90 (m, 5(6)-H), 7.58 (s, Tos- CH_3).

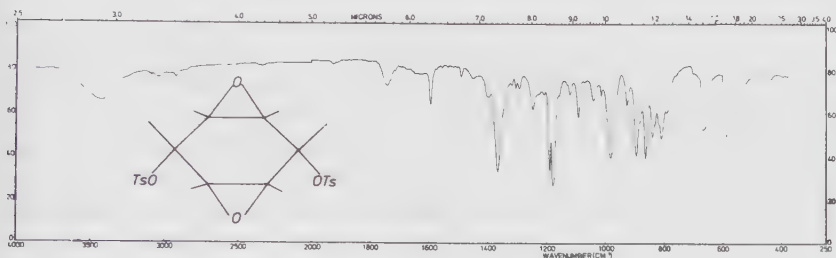


Abb. 85. IR-Spektrum von **34c**.

10. 1,2:3,4:5,6-Trihydro-*allo*-inosit (*trans*-Benzoltrioxid, **19**)

10.1. Variante I

Zur Lösung von 9.4 g (20 mmol) **27d** in 50 ml absol. THF gibt man unter Rühren eine Mischung von 3.8 g (45 mmol) getrocknetem Mono-natriumglykolat und 8 g bas. Aluminiumoxid (Aktivität 1) so zu, daß die Innentemperatur zwischen 15 und 25 °C bleibt. Man rührt noch ca. 1 h und filtriert ab. Das zur Trockene eingeeugte Filtrat wird über eine Kieselgelsäule (20 g) mit Methylenchlorid/Äther (3:1) eluiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen, der kristalline Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

ausb. 2.1 g (85 %), farblose Nadeln.

Schmp. 90 °C.

10.2. Variante II

Zur Lösung von 3.0 g (10 mmol) **31c** in 10 ml absol. THF gibt man unter Rühren bei 20 °C 1.45 g (13 mmol) Kalium-*tert.*-butylat zu.

Nach 1 h Rühren filtriert man ab, engt das Filtrat zur Trockene ein, reinigt über eine Kieselgelsäule (10 g) mit Methylenchlorid/Ether als Elutionsmittel. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausb. 0.7 g (55 %), farblose Nadeln.

Schmp. 90 °C.

Versuche mit Mononatriumglykolat und NaH als Basen brachten keine Ausbeuteverbesserungen.

4.10.3. Variante III

3.0 g (10 mmol) **34b**, gelöst in 10 ml absol. THF, werden unter Rühren mit 1.45 g (13 mmol) Kalium-*tert.*-butylat versetzt. Die Lösung wird noch 3 h bei 20 °C gerührt und dann filtriert. Das zur Trockene eingeeengte Filtrat wird über eine Kieselgelsäule (10 g) mit Methylenchlorid/Ether (3:1) als Elutionsmittel gereinigt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausb. 0.2 g (17 %), farblose Kristalle.

Schmp. 90 °C.

Aus der Mutterlauge isoliert man ein Öl, das laut DC-Kontrolle aus mehr als 10 Komponenten besteht und nicht auftrennbar ist.

4.11. 1,4-Di-O-acetyl-(1,2,3,4/O)-2,3-anhydro-cyclohex-5-en-1,2,3,4-tetrol (**38a**)

In die Lösung von 5.0 g (19.7 mmol) **23** in 50 ml wasserfreiem Aceton gibt man unter Rühren 7.0 g (50 mmol) getrocknetes Tetramethylammoniumacetat. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur filtriert man vom ausgefallenen Tetramethylammoniumbromid ab und engt das Filtrat am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 20 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO_4 zieht man vom Lösungsmittel ab und kristallisiert aus Methanol um.

Ausb. 4.0 g (96 %), farblose Kristalle.

Schmp. 78 °C.

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (212.2) Ber. C 56.63 H 5.70
Gef. C 56.56 H 5.75

IR (KBr): 3040, 2950 (CH), 1740 (-CO-O-), 1370, 1245, 1035, 880, 755, 740, 600 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): τ = 4.50 (m, 1(4,5,6)-H), 6.47 (m, 2(3)-H), 7.91 (s, COCH_3).

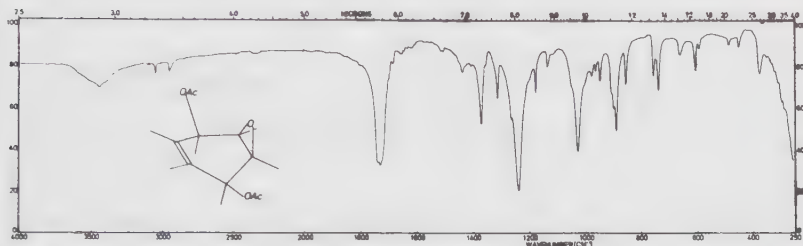


Abb. 86. IR-Spektrum von 38a.

4.12. 1,4-Di-O-acetyl-2,3-anhydro-*allo*-inosit (39a)

5.25 g (25 mmol) 38a werden in 100 ml Methanol gelöst. Bei 0 °C werden unter Rühren 100 ml einer 0.5 M wäßrigen KMnO_4 -Lösung, ge-
puffert mit 6.0 g MgSO_4 , innerhalb 4 h zugetropft. Nach beendeter
Zugabe wird vom anfallenden Braunstein abfiltriert und das Fil-
trat mit Aktivkohle gereinigt. Anschließend engt man das Filtrat
am Rotationsverdampfer bis zur Hälfte ein und extrahiert dreimal
mit ca. 50 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen
werden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsver-
dampfer abgezogen und der ölige Rückstand in ca. 20 ml heißem Was-
ser aufgenommen. Beim Abkühlen auf 20 °C fallen große, farblose
Kristalle aus.

ausb. 5.4 g (88 %).

schmp. 136 °C.

analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_7$ (241.1) Ber. C 48.78 H 5.73
Gef. C 48.69 H 5.71

IR((KBr): 3600 - 3200 (OH), 2960, 2940 (CH), 1740 (-CO-O-), 1370,
1240, 1040, 910, 890, 810 (C-O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 180 MHz): τ = 4.70 (d, 1(4)-H, J = 6 Hz), 6.21 (m,
5(6)-H), 6.70 (s, 2(3)-H), 7.23 (d, OH, J = 7 Hz), 7.85
(s, COCH_3).

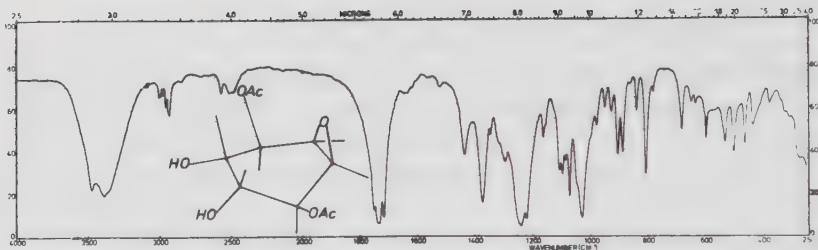


Abb. 87. IR-Spektrum von 39a.

4.13. 3,6-Di-O-acetyl-4,5-di-O-isopropyliden-1,2-anhydro-mucoinosit (41)

1.5 g (6 mmol) Diol **27a** werden in 10 ml 2,2-Dimethoxypropan gelöst und mit 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Lösung wird unter Rühren 10 min rückfließend erhitzt. Danach zieht man überschüssiges 2,2-Dimethoxypropan und entstandenes Methanol am Rotationsverdampfer ab, nimmt den kristallinen Rückstand in 20 ml Methylenchlorid auf und schüttelt zur Entfernung der *p*-Toluolsulfonsäure mit 10 ml Wasser aus. Nach Trocknen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausb. 1.6 g (96 %), farblose Kristalle.

Schmp. 141 °C.

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_7$ (286.3) Ber. C 54.54 H 6.33

Gef. C 54.51 H 6.37

IR (KBr): 3000, 2970 (CH), 1740 (-CO-O-), 1370 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1300, 1245, 1160, 1060 - 1040, 910, 860, 840, 590, 540 cm^{-1} .

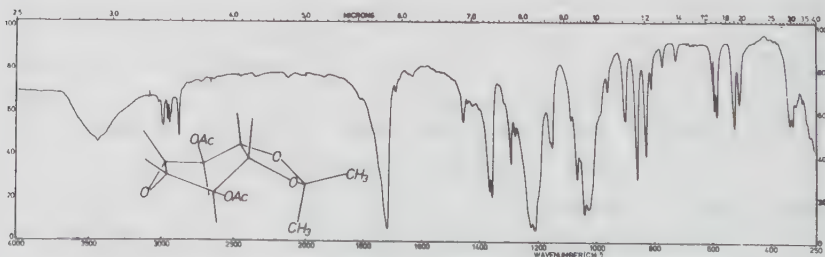


Abb. 88. IR-Spektrum von 41.

¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): τ = 4.75 (m, 3(6)-H), 5.71 (m, 4(5)-H), 6.70 (m, 1(2)-H), 7.85 (s, O-COCH₃), 8.50 (s, CH₃), 8.71 (s, CH₃).

14. 1,4-Di-O-acetyl-5,6-di-O-isopropyliden-2,3-anhydro-*allo*-inosit (**42**)

Die Lösung von 0.8 g (3.25 mmol) Diol **39a** und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 10 ml 2,2-Dimethoxypropan wird unter Rühren 10 min rückfließend erhitzt. Man zieht überschüssiges 2,2-Dimethoxypropan und entstandenes Methanol am Rotationsverdampfer ab und nimmt den Rückstand in 15 ml Methylenchlorid auf. Zur Entfernung der *p*-Toluolsulfonsäure wird mit 10 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über CaSO4 wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

usb. 0.85 g (92 %), farblose Kristalle.

schmp. 132 °C.

analyse: C₁₃H₁₈O₇ (286.3) Ber. C 54.54 H 6.33
Gef. C 54.55 H 6.31

IR (KBr): 3000, 2970 (CH), 1745 (-CO-O-), 1370 (C(CH₃)₂), 1255, 1230, 1155, 1070, 1045, 930, 900, 870 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): τ = 4.70 (m, 1(4)-H), 5.65 (m, 5(6)-H), 6.54 (s, 2(3)-H), 7.81 (s, O-COCH₃), 8.53 (s, CH₃), 8.70 (s, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 170.57 (C=O), 108.88 (7-C), 74.84, 73.64 (1(4,5,6)-C), 52.91 (2(3)-C), 26.84 (CH₃), 24.17 (CH₃), 21.07 (COCH₃).

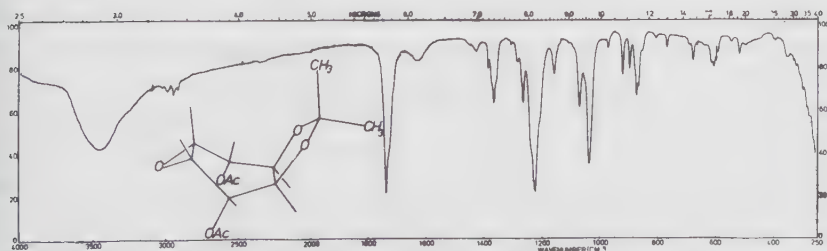


Abb. 89. IR-Spektrum von **42**.

4.15. 1,4-Di-O-acetyl-5,6-di-O-*p*-toluolsulfonyl-2,3-anhydro-*allo*-inosit (39b)

3.0 g (12.2 mmol) 1,4-Di-O-acetyl-2,3-anhydro-*allo*-inosit (39a) werden in 15 ml absol. Pyridin gelöst und unter Eiskühlung 5.7 g (30 mmol) Tosylchlorid dazugegeben. Die Reaktionslösung wird 3 d bei 20 °C stehengelassen. Zur Zerstörung des überschüssigen Tosylchlorids gibt man unter Eiskühlung ca. 5 ml Wasser in die Lösung. Nach 1 h gießt man 30 ml vorgekühlte verd. H₂SO₄ zu und schüttelt die Lösung mit 40 ml Chloroform aus. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der hellgelbe, ölige Rückstand wird mit 10 ml Methanol angerieben. Momentan fallen farblose Kristalle.

Ausb. 6.6 g (98 %).

Schmp. 142 °C.

Analyse: C₂₄H₂₆O₁₁S₂ (554.5) Ber. C 51.97 H 4.72 S 11.56
Gef. C 51.83 H 4.55 S 11.31

IR (KBr): 2970 (CH), 1745 (-CO-O-), 1595, 1360, 1230, 1160, 1040, 900, 860, 750, 660 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): τ = 2.30 (m, 2'(6')-H), 2.70 (m, 3'(5')-H),
4.71 (m, 1(4)-H), J = 6 Hz), 5.28 (m, 5(6)-H, J = 6 Hz),
6.85 (m, 2(3)-H), 7.56 (s, Tos-CH₃), 8.00 (s, COCH₃).

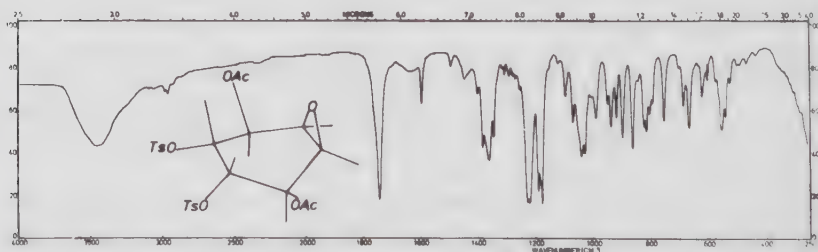


Abb. 90. IR-Spektrum von 39b.

4.16. 5,6-Di-O-*p*-toluolsulfonyl-2,3-anhydro-*allo*-inosit (39c)

1.2 g (2.2 mmol) Diacetat 39b werden in 10 ml Methanol aufgenommen bis zum völligen Lösen (10 min) unter Rühren gasförmiges Ammoniak

ingeleitet. Nach 1 h bei 20 °C ist laut DC-Kontrolle die Verseifung quantitativ. Die methanolische Ammoniak-Lösung wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand aus Diethylether umkristallisiert.

usb. 1.0 g (99 %), farblose Kristalle.

schmp. 173 °C.

analyse: $C_{20}H_{22}O_9S_2$ (470.5) Ber. C 51.05 H 4.71 S 13.62
Gef. C 51.06 H 4.70 S 13.58

R (KBr): 3600 - 3100 (OH), 3000, 2960 (CH), 1595, 1395, 1355, 1290, 1190, 1160, 1090, 1070, 1040, 1010, 980, 910, 880, 840, 800, 755, 660, 545 cm^{-1} .

¹H-NMR ($CDCl_3/D_2O$, 60 MHz): τ = 2.30 (m, 2'(6')-H), 2.70 (m, 3'(5')-H), 5.25 (m, 5(6)-H, J = 6.0 Hz), 5.82 (m, 1(4)-H, J = 6.0 Hz), 6.83 (m, 2(3)-H), 7.58 (s, Tos- CH_3).

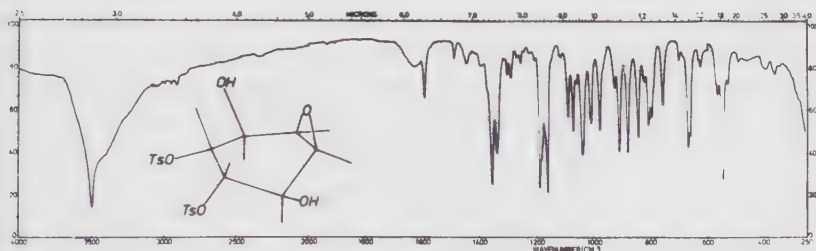


Abb. 91. IR-Spektrum von 39c.

17. 2,3-Anhydro-1,4-dichlor-1,4-didesoxi-*allo*-inosit (44a)

5 g (15.2 mmol) Dichlorid 43 werden in 10 ml *tert.*-Butylalkohol gelöst. Unter Rühren gibt man innerhalb 3 h tropfenweise 75 ml (30 mmol) einer 0.4 M wäßrigen $KMnO_4$ -Lösung, gepuffert mit ca. 3.5 g Na_2SO_4 , zu. Nach beendeter Zugabe wird vom anfallenden Braunstein abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Hälfte eingeengt. Die Lösung wird dreimal mit ca. 30 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand in 10 ml Chloroform aufgenommen. Nach ca. 3 h bei 0 °C fallen farblose Kristalle aus.

Ausb. 2.5 g (83 %).

Schmp. 125 °C.

Analyse: $C_6H_8Cl_2O_3$ (199.0) Ber. C 36.20 H 4.05 Cl 35.62
Gef. C 36.21 H 4.15 Cl 35.51

IR (KBr): 3600 - 3200 (OH), 2940 (CH), 2100, 1360, 1340, 1250, 1080, 900, 800, 750, 680, 620 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$, 180 MHz): $\tau = 5.60$ (dd, 1(4)-H, $J = 5.5, 2.0$ Hz),
5.92 (m, 5(6)-H, $J = 5.5$ Hz), 6.35 (d, 2(3)-H, $J = 2.0$ Hz), 7.35 (d, OH, $J = 3$ Hz).

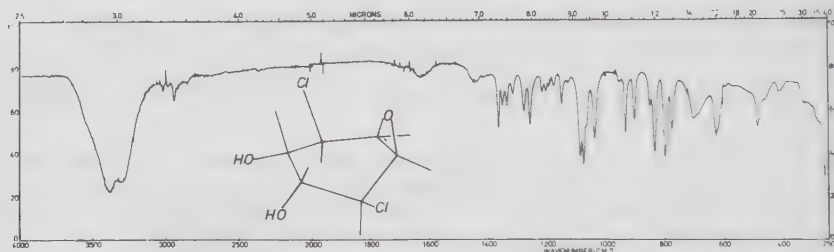


Abb. 92. IR-Spektrum von 44a.

4.18. Versuch zur Darstellung von 1,2:3,4:5,6-Trihydro-*allo*-inosit (*trans*-Benzoltrioxid, 19)

Zur Lösung von 0.40 g (2.0 mmol) 2,3-Anhydro-1,4-dichlor-1,4-dideoxy-*allo*-inosit (44a) in 10 ml wasserfreiem Dimethoxyethan gibt man unter Rühren 0.57 g (5 mmol) Kalium-*tert.*-butylat. Die Lösung wird 7 h rückfließend erhitzt, mit 20 ml Wasser verdünnt und zweimal mit je 30 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ und Abziehen des Lösungsmittels isoliert man 0.39 g des Ausgangsproduktes. Weitere Versuche mit Mononatriumglykolat als Base bzw. $NaOCH_3$ in Methanol ergaben auch keine Umsetzung.

4.19. 1,2:3,4:5,6-Trihydro-*cis*-inosit (*cis*-Benzoltrioxid, 17)

Zur Lösung von 0.47 g (1 mmol) 39c in 10 ml wasserfreiem THF gibt

unter Rühren eine Mischung von 0.23 (2.3 mmol) getrocknetem Natriumglykolat und 0.40 g bas. Aluminiumoxid (Aktivität 1). Man rührt noch ca. 1 h und filtriert ab. Das zur Trockene eingedampfte Filtrat wird über eine Säule mit 5 g Kieselgel gereinigt (Methylenchlorid/Ether, 3:1). Die Lösung wird eingedunstet, der Rückstand aus Aceton umkristallisiert.

ausb. 0.10 g (86 %), farblose Kristalle.

Schmp. 240 °C.

20. 5,6-Di-O-isopropyliden-2,3-anhydro-1,4-dichlor-1,4-didesoxy-*allo*-inosit (**44c**)

Zur Lösung von 0.4 g (2 mmol) Diol **44a** und 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 10 ml 2,2-Dimethoxypropan wird unter Rühren 10 min rückfließend erhitzt. Man zieht überschüssiges 2,2-Dimethoxypropan und entstandenes Methanol am Rotationsverdampfer ab und nimmt den Rückstand in 10 ml Methylenchlorid auf. Zur Entfernung der *p*-Toluolsulfonsäure wäscht man mit 10 ml Wasser. Nach Trocknen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

ausb. 0.42 g (78 %), farblose Kristalle.

Schmp. 150 °C.

Anal. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_3$ (239.1) Ber. C 45.21 H 5.05 Cl 29.65
Gef. C 45.20 H 5.03 Cl 29.38

IR (KBr): 2990, 2940 (CH), 1660, 1390, 1370 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1350, 1300, 1280, 1205, 1160, 1140, 1050, 855, 720, 670, 600, 530 cm^{-1} .

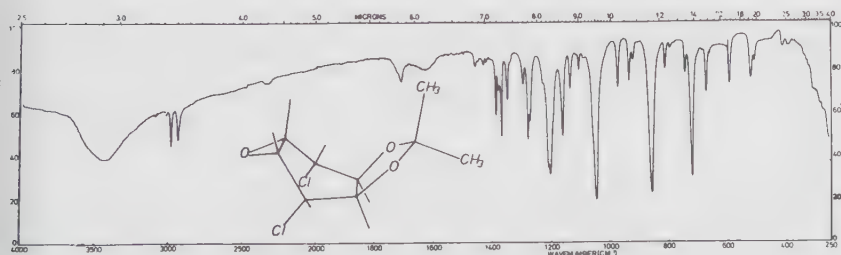


Abb. 93. IR-Spektrum von **44c**.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 180 MHz): $\tau = 5.60 - 5.87$ (m, 1(4,5,6)-H), 6.48 (s, 2(3)-H), 8.52 (s, CH_3), 8.67 (s, CH_3).

4.21. 5,6-Di-O-acetyl-2,3-anhydro-1,4-dichlor-1,4-didesoxi-*allo*-inosit (**44b**)

0.2 g (1 mmol) Diol **44a** werden in 5 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und mit 0.5 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 24 h bei 20 °C verdünnt man die Lösung mit 10 ml Chloroform und schüttelt zuerst mit 10 ml verd. H_2SO_4 und danach mit 10 ml gesättigter Na_2CO_3 -Lösung aus. Nach Trocknen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausb. 0.25 g (99 %), farblose Kristalle.

Schmp. 128 °C.

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_5$ (283.0) Ber. C 42.43 H 4.27

Gef. C 42.74 H 4.16

IR (KBr): 2995 (CH), 1755 (-CO-O-), 1365, 1240, 1200, 1155, 1060, 1040, 950, 945, 900, 840, 790 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\tau = 4.70$ (m, 5(6)-H, $J = 6$ Hz), 5.60 (m, 1(4)-H), 6.35 (m, 2(3)-H), 7.91 (s, COCH_3).

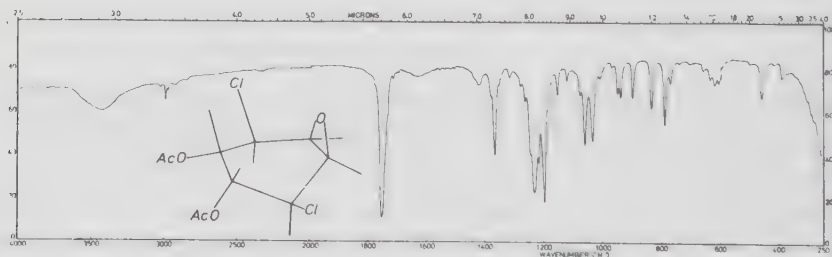


Abb. 94. IR-Spektrum von **44b**.

4.22. 1,4-Dichlor-1,4-dideoxy-*chiro*-inosit (**46a**)

Die Lösung von 0.3 g (1.5 mmol) **44a** in 5 ml 20proz. H_2SO_4 wird 5 h rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen wird mit verd. $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Lösung neutralisiert und vom ausgefallenen Bariumsulfat abfiltriert. Man

ngt das Filtrat zur Trockene ein und nimmt den Rückstand in Me-
hanol auf. Nach Zugabe von wenig Diethylether fallen nach kurzer
eit farblose Kristalle aus.

usb. 0.3 g (99 %).

chmp. 227 °C.

analyse: $C_6H_{10}Cl_4O_2$ (217.0) Ber. C 33.20 H 4.64

Gef. C 33.12 H 4.61

R (KBr): 3600 - 3100 (OH), 1440, 1410, 1350, 1330, 1310, 1260,
1190, 1110, 1070, 1005, 900, 870, 810, 720, 680, 640
 cm^{-1} .

H-NMR (D_2O , 180 MHz): $\tau = 5.61$ (t, 1-H, $J = 4.0$ Hz), 5.70 - 6.38
(m, 2(3,4,5,6)-H).

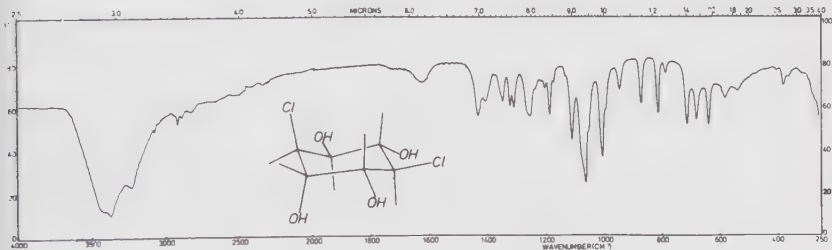


Abb. 95. IR-Spektrum von 46a.

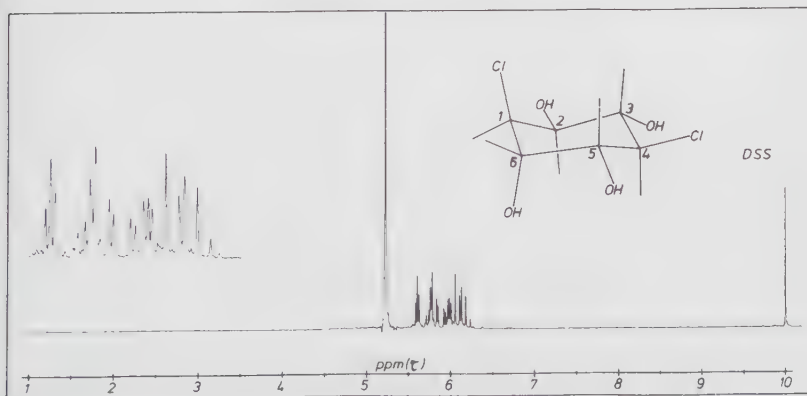


Abb. 96. 1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von 46a in D_2O .

4.23. 2,3,5,6-Tetra-O-acetyl-1,4-dichlor-1,4-didesoxi-*chiro*-inosit (**46b**)

0.2 g (1 mmol) 1,4-Dichlor-1,4-didesoxi-*chiro*-inosit (**46a**) werden in 10 ml wasserfreiem Pyridin aufgenommen und mit 2 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Die Lösung wird 20 min rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 20 ml Chloroform und schüttelt die Lösung zuerst mit 20 ml verd. H_2SO_4 und danach mit 30 ml gesättigter Na_2CO_3 -Lösung aus. Nach dem Trocknen der organischen Phase über $MgSO_4$ zieht man das Lösungsmittel ab. Der ölige Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausb. 0.35 g (98 %).

Schmp. 119 °C.

Analyse: $C_{14}H_{18}Cl_2O_2$ (385.1) Ber. C 43.66 H 4.71

Gef. C 43.98 H 4.62

IR (KBr): 1755 (-CO-O-), 1360, 1230, 1050, 930 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$, 180 MHz): τ = 4.38 - 4.53 (m, 3(5,6)-H), 4.75 (dd, 2-H, J = 4, 10.5 Hz), 5.62 (t, 1-H, J = 4 Hz), 5.85 (t, 4-H, J = 10.5 Hz), 7.84 (s, $COCH_3(a)$), 7.90 (s, $COCH_3$ (e)), 7.92 (s, $COCH_3$ (e)), 7.95 (s, $COCH_3$ (e)).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 169.95, 169.20, 169.10 (C=O), 70.81, 70.36, 69.76, 69.56 (2(3,5,6)-C), 20.66, 20.49 ($COCH_3$).

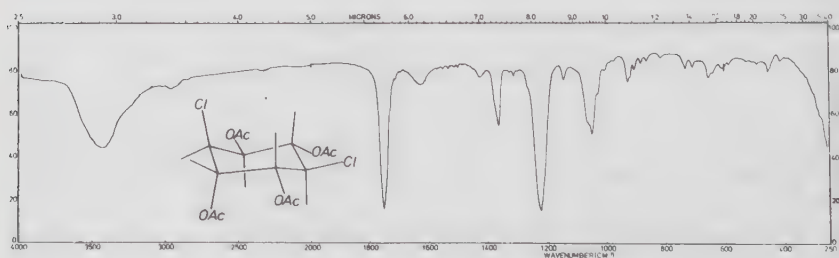


Abb. 97. IR-Spektrum von **46b**.

4.24. Saure Hydrolyse des 1,2:3,4:5,6-Trihydro-*allo*-inosits (**19**)

0.63 g (5 mmol) **19** werden in 20 ml 2 N H_2SO_4 gelöst und 3 h rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten neutralisiert man mit 2 N

Ba(OH)_2 -Lösung. Man filtriert vom ausgefallenen BaSO_4 ab und engt das Filtrat zur Trockene ein. Durch Anreiben des öligen Rückstandes mit Methanol erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 254°C .
Ausb. 0.88 g (98 %).

Schmelzpunkt, R_f -Wert und spektroskopische Daten stimmen mit den Werten des *chiro*-Inosits **47** überein.

25. Alkalische Hydrolyse des 1,2:3,4:5,6-Trihydro-*allo*-inosits (**19**)

0.63 g (5 mmol) **19** werden in 20 ml 2 N Ba(OH)_2 -Lösung gelöst und rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten neutralisiert man mit verd. H_2SO_4 , filtriert vom ausgefallenen BaSO_4 ab und engt das Filtrat zur Trockene ein. Durch Anreiben des öligen Rückstandes mit Methanol erhält man farblose Kristalle.

Ausb. 0.86 g (96 %).

Mittels Papierchromatographie (Phenol/Wasser, 4:1) konnte das Produkt aus 4 Komponenten bestehend analysiert werden. Durch Vergleichssubstanzen und mit den aus der Literatur bekannten R_f -Werten konnten die Komponenten eindeutig zugeordnet werden. Als Hauptprodukte entstanden **47** und **48** (70:30) neben **49** und **50** (< 1 %).

26. 2,4,6-Tri-O-*p*-toluolsulfonyl-1,3,5-triazido-1,3,5-tridesoxi-*chiro*-inosit (**51b**)

0.63 g (20.8 mmol) **19** werden mit 7.0 g (34.4 mmol) $\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ und 0.1 g NaN_3 in 50 ml Methanol 2 d rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man die Lösung und engt das Filtrat auf ca. 10 ml ein. Nach Zugabe von 30 ml Wasser extrahiert man dreimal mit je 50 ml Ethylacetat. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 wird die Lösung auf 10 ml eingeeengt und mit 50 ml wasserfreiem Pyridin versetzt. Am Rotationsverdampfer werden nochmals ca. 20 ml Lösungsmittel abgezogen, danach unter Eiskühlung 15.3 g (80 mmol) Tosylchlorid zugegeben. Nach 14 d bei 20°C üßt man unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise bis zur beginnenden Trübung Wasser zu, nimmt nach 2 h bei 20°C die Lösung in 10 ml Chloroform auf und schüttelt mit 20 ml verd. H_2SO_4 aus.

Anschließend wird mit 5proz. KHCO_3 -Lösung neutral gewaschen und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der ölige Rückstand mit Methanol angerieben. Momentan setzt Kristallisation ein.

Ausb. 13.2 g (88 %), farblose Kristalle.

Schmp. 144 °C.

Analyse:	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_9\text{S}_3$ (717.8)	Ber.	C 45.18	H 3.79
		Gef.	C 45.27	H 3.87
		Ber.	N 17.56	S 13.40
		Gef.	N 17.40	S 13.18

IR (KBr): 2104 (N_3), 1595, 1490, 1450, 1400 - 1340, 1280 - 1260, 1190, 1175, 1095, 1020, 970, 930, 880, 830, 780, 740, 680, 550 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): τ = 2.00 - 2.40 (m, Phenyl-H), 2.50 - 2.88 (m, Phenyl-H), 5.20 - 5.84 (m, 1(2,4,6)-H), 6.30 (t, 3-H, J = 10 Hz), 6.40 (dd, 5-H, J = 10, 3 Hz), 7.58 (m, Tos- CH_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): τ = 2.00 - 2.40 (Phenyl-H), 2.50 - 2.88 (m, Phenyl-H), 5.30 (t, 6-H, J = 3.5 Hz), 5.41 (dd, 2-H, J = 10, 3.5 Hz), 5.57 (t, 4-H, J = 10 Hz), 5.68 (t, 1-H, J = 3.5 Hz), 6.26 (t, 3-H, J = 10 Hz), 6.39 (dd, 5-H, J = 10 Hz), 6.39 (dd, 5-H, J = 3.5, 10 Hz), 7.50 (s, Tos- CH_3 an C-2,4), 7.60 (s, Tos- CH_3 an C-6).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 180 MHz): τ = 2.00 - 2.40 (m, Phenyl-H), 2.50 - 2.88 (m, Phenyl-H), 5.30 (t, 6-H, J = 3.5 Hz), 5.41 (dd, 2-H, J = 3.5, 10.0 Hz), 5.57 (t, 4-H, J = 10.0 Hz), 5.68 (t, 1-H, J = 3.5 Hz), 6.26 (t, 3-H, J = 10.0 Hz), 6.39 (dd, 5-H, J = 10.0, 3.5 Hz), 7.50 (s, Tos- CH_3 an C-2,4), 7.60 (s, Tos- CH_3 an C-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 146.30, 145.29, 133.95, 132.08, 131.83, 130.41, 130.24, 129.79, 128.39, 128.17 (Aromat), 78.02 (6-C), 77.03 (2-C), 75.97 (4-C), 61.96 (3-C), 60.57 (1-C), 58.53 (5-C), 21.76, 21.63 (Tos- CH_3).

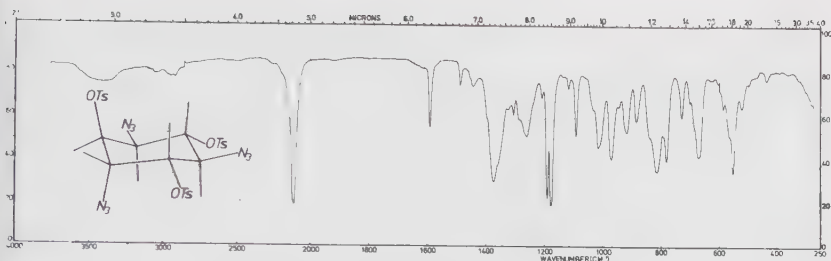


Abb. 98. IR-Spektrum von 51b.

27. 1,2,5-Tri-thiouronium-1,2,5-tri-desoxy-*chiro*-inosit (54)

u der auf 0 °C gekühlten Lösung von 1.9 g (25 mmol) Thioharnstoff und 2.2 g (21 mmol) konz. H₂SO₄ in 40 ml Wasser gibt man 1.0 g (7.35 mmol) 19. Man schüttelt bis alles in Lösung gegangen ist und läßt dann 10 d bei 20 °C stehen. Nach Einengen auf ca. 10 ml verdünnt man mit 80 ml Methanol, schüttelt kräftig um und läßt 12 h bei 20 °C stehen. Das als weißes Pulver ausgefallene Salz wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Das Produkt besteht laut ¹³C-NMR-Spektrum aus zwei *chiro*-Isomeren im Verhältnis 9:1, von denen nur das als Hauptprodukt anfallende Isomer rein erhalten werden konnte.

Ausb. 5.1 g (94 %).

Schmp. 165 °C.

analyse: C₉H₂₉O₁₅N₆S₃ (648.5)

Ber. C 16.66 H 3.73

Gef. C 16.76 H 3.85

Ber. N 12.95 S 29.66

Gef. N 13.07 S 29.29

IR (KBr): 3600 - 2800, 1700, 1440, 1110, 1050, 613 cm⁻¹.

¹H-NMR (D₂O, 180 MHz): τ = 5.45 (t, 1-H, J = 2.0 Hz), 5.60 (dd, 2(5)-H, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.00 - 6.50 (m, 3(5,6)-H).

¹³C-NMR (D₂O/Dioxan): δ = 74.7 (C-OH), 74.5 (C-OH), 73.1 (C-OH), 53.0 (C-SR), 52.6 (C-SR), 50.5 (C-SR).

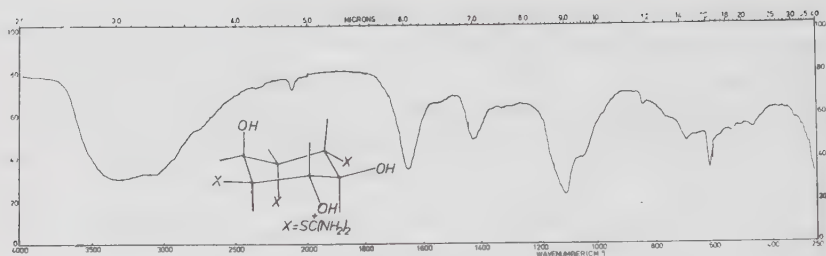


Abb. 99. IR-Spektrum von 54.

4.28. *trans*-Trithia-tris-*o*-homobenzol (*trans*-Benzoltrisepisulfid, 2,5-*cis*-8-*trans*-Trithia-tetracyclo[6.1.0.0^{4,6}.0^{7,9}]nonan, 20

Zur Lösung von 4.0 g des Gemisches von 54 und 55 in 100 ml Wasser gibt man unter Rühren Na_2CO_3 portionsweise zu, bis pH 8 erreicht ist (ca. 1.0 g). Nach 20 min Rühren gibt man weitere 1.0 g Na_2CO_3 sowie 150 ml Chloroform zu und rührt noch 3 h bei 20 °C. Nach Abtrennen der organischen Phase extrahiert man die wäßrige 2mal mit je 20 ml Chloroform, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 50 ml Wasser und trocknet über MgSO_4 . Man engt bei 0 °C auf ca. 15 ml ein und reinigt die Lösung über eine kurze (10 cm) Kieselgelsäule mit Chloroform als Elutionsmittel. Das Eluat wird bei 0 °C auf ca. 20 ml eingeeengt, dann gibt man vorgekühltes CCl_4 zu und engt wieder ein. Nach dreimaliger Wiederholung des Einengens kühlt man die Lösung auf -30 °C ab. Nach 24 h bei dieser Temperatur saugt man die abgeschiedenen, farblosen Kristalle ab. Im kristallinen Zustand tritt schon bei 20 °C eine rasche Zersetzung unter Verfärbung nach gelb ein. In Lösung (Chloroform) ist die Verbindung bei -20 °C über Tage haltbar.

Ausb. ca. 45 - 50 %.

Analyse: $\text{C}_6\text{H}_6\text{S}_3$ (174.3) Ber. C 41.34 H 3.48
Gef. C 41.19 H 3.65

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): τ = 6.35 (m, 7(9)-H, 6.40 (m, 1(3,4,6)-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 33.15 (3(4)-C), 33.42 (1(6)-C), 36.76 (7(9)-C).

29. Umsetzung von 20 mit Thioessigsäure

Die Lösung von 0.34 g (2 mmol) 20 in 5 ml wasserfreiem Pyridin gibt man 0.6 g (8 mmol) Thioessigsäure. Nach 24 h Stehenlassen bei 0 °C gibt man 0.51 g (5 ml) Essigsäureanhydrid zu und läßt weitere 24 h bei Raumtemperatur stehen. Danach zieht man das Lösungsmittel, überschüssige Thioessigsäure und überschüssiges Essigsäureanhydrid im Hochvakuum ab. Es resultiert ein verharzter Rückstand, der im DC (Kieselgel, CHCl_3) als brauner Fleck am Start bleibt.

30. 3,6-Di-O-acetyl-1,2:4,5-dianhydro-*cis*-inosit (65a)

Die Lösung von 10.0 g (37 mmol) Diepoxidibromid 64 in 80 ml wasserfreiem Aceton gibt man unter Rühren 10.6 g (80 mmol) Tetramethylammoniumacetat. Nach 36 h Rühren bei Raumtemperatur filtriert man vom ausgefallenen Tetramethylammoniumbromid ab und engt das Filtrat am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird in 50 ml Äthylenchlorid aufgenommen und mit 30 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Abziehen des Lösungsmittels wird der feste Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Subst. 8.1 g (97 %), farblose Nadeln.

Schmp. 155 °C.

IR (KBr): 3020, 2950 (CH), 1745 ($-\text{CO}-\text{O}-$), 1440, 1370, 1300, 1240, 1050, 1040, 910, 860, 800, 760 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): τ = 4.57 (m, 3(6)-H), 6.60 (m, 1(2,4,5)-H), 7.85 (s, COCH_3).

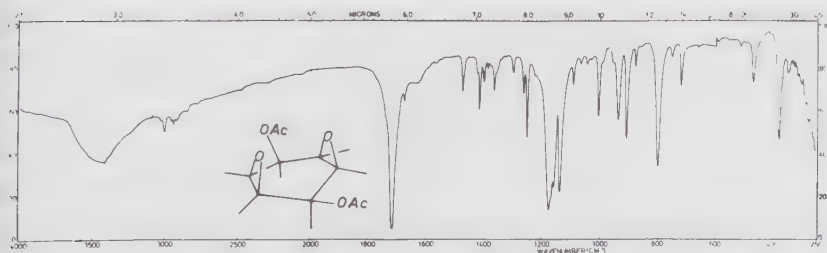


Abb. 100. IR-Spektrum von 65a.

4.31. 6-O-Acetyl-1,2:4,5-dianhydro-3-brom-3-desoxy-*epi*-inosit (61a)

5.0 g (18.5 mmol) 1,2:4,5-Dianhydro-3,6-dibrom-3,6-didesoxy-*cis*-inosit (**30**) und 2.52 g (19 mmol) Tetramethylammoniumacetat werden in 50 ml wasserfreiem Aceton aufgenommen und 48 h bei 20 °C gerührt. Man filtriert vom ausgefallenen Tetramethylammoniumbromid ab, engt das Filtrat am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und zur Entfernung restlichen Tetramethylammoniumbromids mit 10 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO_4 und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der feste Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausb. 6.8 g (91 %), farblose Kristalle.

Schmp. 127 °C.

Analyse: $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_4$ (249.0) Ber. C 38.58 H 3.64 Br 32.08
Gef. C 38.50 H 3.61 Br 32.02

IR (KBr): 3005, 2980 (CH), 1745 (-CO-O-), 1460, 1445, 1365, 1240, 1130, 1040, 1000, 900, 880, 800, 760, 730, 650, 600, 530, 440 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): τ = 4.31 (m, 6-H), 5.18 (m, 3-H), 6.53 (m, 1(2,4,5)-H), 7.80 (s, O-COCH₃).

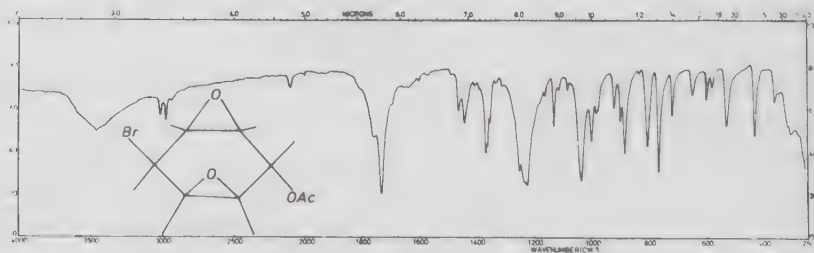


Abb. 101. IR-Spektrum von **61a**.

4.32. 1,2:4,5-Dianhydro-3-brom-3-desoxy-*epi*-inosit (61b)

In die Lösung von 4.0 g (16.0 mmol) **61a** in 30 ml Methanol leitet man ca. 10 min über Kaliumhydroxid getrocknetes gasförmiges Ammo-

liak ein und läßt die Reaktionslösung 12 h bei 20 °C stehen. Man
ieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und kristalli-
iert den festen Rückstand aus Methylacetat um.

usb. 3.3 g (100 %), farblose Kristalle.

schmp. 174 °C.

analyse: $C_6H_7BrO_3$ (207.0) Ber. C 34.81 H 3.40 Br 38.59
Gef. C 34.83 H 3.39 Br 38.34

R (KBr): 3600 - 3200 (OH), 3010, 3005, 2990, 2930 (CH), 1450,
1400, 1390, 1360, 1255, 1240, 1170, 1140, 1055, 955,
900, 800, 760, 730, 600, 570 cm^{-1} .

H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): $\tau = 4.49$ (d, OH, $J = 6.5$ Hz), 5.20 (m,
3-H), 5.50 (m, 6-H, $J = 6.5$ Hz), 6.62 (m, 1(2,4,5)-H).

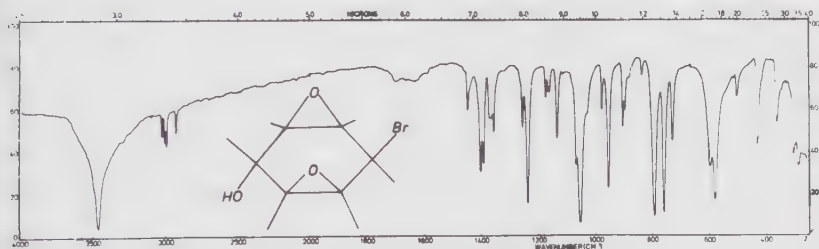


Abb. 102. IR-Spektrum von 61b.

.33. 1-O-Acetyl-(1/2,3,4)-2,3-anhydro-4-brom-cyclohex-5-en-1,2,3-
triol (67a)

.0 g (27.5 mmol) **21** und 3.7 g (28 mmol) Tetramethylammoniumacetat
werden in 50 ml wasserfreiem Aceton aufgenommen und 12 h bei 20 °C
erührt. Man filtriert vom anfallenden Tetramethylammoniumbromid
b und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Der
rückstand wird in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen und zur Ent-
ernung des restlichen Ammoniumsalzes mit 20 ml Wasser gewaschen.
ach dem Trocknen über $MgSO_4$ und Abziehen des Lösungsmittels am
otationsverdampfer wird der feste Rückstand aus Methanol umkristal-
tallisiert.

usb. 5.6 g (88 %), farblose Kristalle.

schmp. 59 °C.

Analyse: $C_8H_9BrO_3$ (233.0) Ber. C 41.22 H 3.89 Br 34.28
Gef. C 41.14 H 3.76 Br 34.03

IR (KBr): 3005, 2980, 2940 (CH), 1735 (-CO-O-), 1430, 1370, 1245, 1165, 1150, 1040, 1000, 900, 810, 780 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): τ = 4.10 - 4.33 (m, 5(6)-H), 4.41 (m, 1-H), 4.91 (m, 4-H), 6.40 (m, 2(3)-H), 7.90 (s, O-COCH₃).

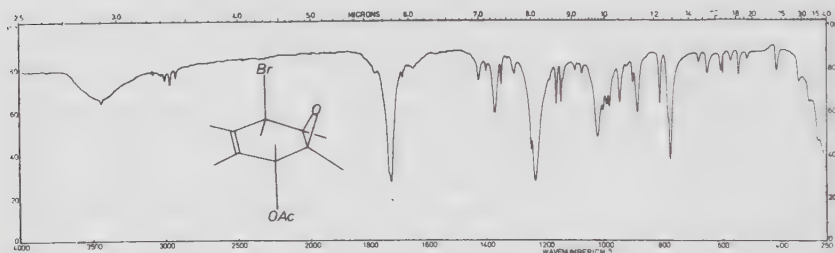


Abb. 103. IR-Spektrum von 67a.

4.34. (1/2,3,4)-2,3-Anhydro-4-brom-cyclohex-5-en-1,2,3-triol (67b)

4.5 g (19.3 mmol) 67a werden in 20 ml Methanol gelöst. Man leitet ca. 10 min über Kaliumhydroxid getrocknetes gasförmiges Ammoniak ein und läßt die Reaktionslösung 12 h bei 20 °C stehen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Durch Umkristallisieren des festen Rückstandes aus Tetrachlorkohlenstoff erhält man farblose Kristalle.

Ausb. 3.6 g (100 %).

Schmp. 93 °C.

Analyse: $C_6H_7BrO_2$ (191.0) Ber. C 37.72 H 3.69 Br 41.83
Gef. C 37.68 H 3.68 Br 41.77

IR (KBr): 3600 - 3200 (OH), 2920 (CH), 1400, 1370, 1345, 1250, 1180, 1165, 1140, 1080, 1040, 1000, 940, 900, 810, 770, 580, 560 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): τ = 4.21 (m, 5(6)-H), 4.96 (m, 4-H), 5.41 (m, 1-H), 6.38 (m, 2(3)-H), 7.41 (m, OH).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 127.56, 126.47 (5(6)-C), 61.94 (4-C), 59.43 (3-C), 53.72 (2-C), 44.08 (1-C).

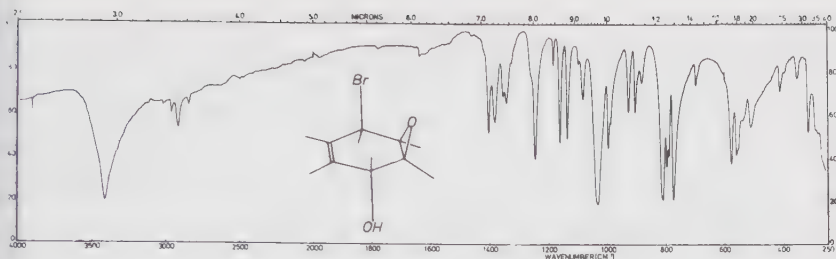


Abb. 104. IR-Spektrum von 67b.

35. 2,3:5,6-Dianhydro-1-brom-1-desoxy-*neo*-inosit (62a)

0 g (15.7 mmol) **67b** werden in 20 ml Chloroform gelöst und mit 3 g (25 mmol) 85proz. *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach 36 h bei 20 °C wird die Reaktionslösung mit 50 ml einer gesättigten Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt und anschließend neutral gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Durch Umkristallisation des Rückstandes aus CCl_4 erhält man farblose Kristalle.

ausb. 3.0 g (95 %).

Schmp. 117 °C.

analyse: $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrO}_3$ (207.0) Ber. C 34.81 H 3.40 Br 38.59
Gef. C 35.07 H 3.36 Br 38.41

IR (KBr): 3600 - 3100 (OH), 2100, 1430, 1405, 1380, 1340, 1320, 1260, 1050, 1020, 910, 840, 780, 750, 730 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): τ = 5.50 (m, 1(4)-H), 6.38 - 6.60 (m, 2(3,5,6)-H).

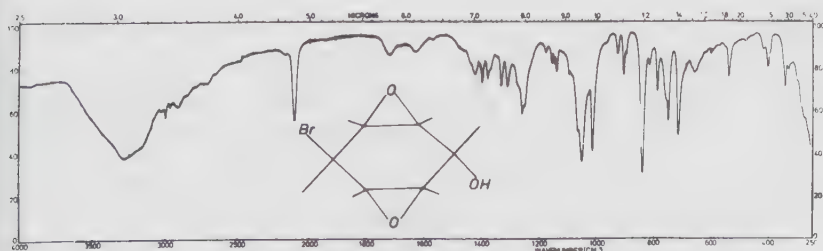


Abb. 105. IR-Spektrum von 62a.

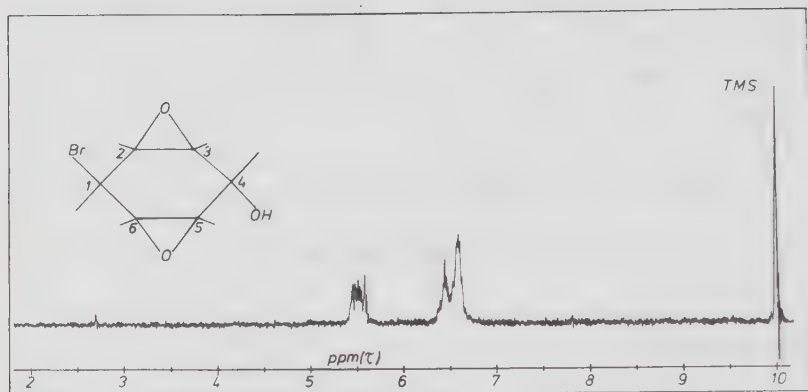


Abb. 106. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **62a** in $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$.

4.36. 4-O-Acetyl-2,3:5,6-dianhydro-1-brom-1-desoxy-*neo*-inosit (62b**)**

2.5 g (12.0 mmol) **62a** werden in 15 ml absol. Pyridin gelöst und mit 5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 12 h bei 20 °C gibt man unter Eiskühlung 20 ml verd. Schwefelsäure zu und schüttelt die Lösung mit 50 ml Chloroform aus. Die organische Phase wird mit 50 ml gesättigter Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt, anschließend mit 50 ml Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man farblose Kristalle.

Ausb. 2.8 g (93 %).

Schmp. 81 °C.

Analyse:	$\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_4$ (249.0)	Ber. C 38.58	H 3.64	Br 32.08
		Gef. C 38.83	H 3.65	Br 32.13

IR (KBr): 3010, 2960 (CH), 1740 (-CO-O-), 1970, 1390, 1320, 1250, 1230, 1150, 1045, 920, 880, 840, 750, 710 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , 60 MHz): τ = 4.53 (m, 4-H), 5.43 (m, 1-H), 6.50 (m, 5(6)-H), 7.90 (s, O-COCH₃).

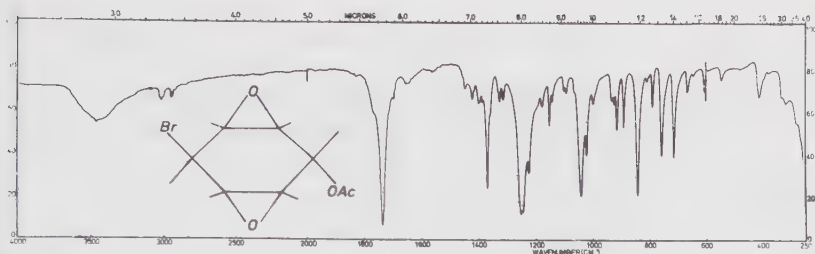


Abb. 107. IR-Spektrum von 62b.

37. Versuch zur Darstellung von 1,2:3,6:4,5-Trihydro-*muco*-inosit (59)

0.07 g (10 mmol) **61b** werden in 20 ml frisch über LiAlH_4 destilliertem Dimethoxyethan gelöst und unter N_2 -Atmosphäre und Rühren mit 0.36 g (15 mmol) NaH versetzt. Die Lösung wird unter Rühren 2 h rückfließend erhitzt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und gibt unter Rühren tropfenweise ca. 10 ml Methanol zu. Die Lösung wird filtriert und zur Trockene eingeeengt. Es hinterbleibt quantitativ das Ausgangsprodukt. Mit Kalium-*tert.*-butylat als Base unter sonst gleichen Bedingungen konnte auch keine Reaktion erzielt werden.

38. Versuch zur Darstellung von 1,4:2,3:5,6-Trihydro-*allo*-inosit (58)

0.10 g (15 mmol) **62a** werden in 20 ml frisch über LiAlH_4 destilliertem Dimethoxyethan gelöst und unter N_2 -Atmosphäre und Rühren mit 0.48 g (20 mmol) NaH versetzt. Die Lösung wird unter Rühren 2 h rückfließend erhitzt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und gibt unter Rühren tropfenweise ca. 20 ml Methanol zu. Die Lösung wird filtriert und zur Trockene eingeeengt. Zu 98 % wurde das Ausgangsprodukt zurückisoliert.

4.39. 1,2:4,5-Dianhydro-*cis*-inosit (65b)

Zur Lösung von 6.4 g (50 mmol) 2,3-Anhydrokondurit **38a** in 100 ml wasserfreiem THF gibt man unter Eiskühlung und Rühren 12.08 g (70 mmol) 85proz. *m*-Chlorperbenzoesäure. Nach 24 h bei 20 °C engt man die Lösung auf ca. 20 ml ein und verdünnt mit 30 ml Wasser. Zur Entfernung der *m*-Chlorbenzoesäure schüttelt man zweimal mit je 50 ml Äther aus. Die wäßrige Phase wird zur Trockene eingeeengt, der ölige Rückstand mit Methylacetat angerieben: Momentan setzt Kristallisation ein.

Ausb. 7.2 g (100 %), farblose Kristalle.

Schmp. 170 °C (subl.).

Analyse: C₆H₈O₄ (144.1) Ber. C 50.00 H 5.58

Gef. C 50.21 H 5.32

IR (KBr): 3650 - 3150 (OH), 3000, 2920 (CH), 1410, 1255, 1055, 1040, 940, 900, 850, 800 cm⁻¹.

¹H-NMR (D₂O, 90 MHz): τ = 5.50 (m, 3(6)-H), 6.53 (m, 1(2,4,5)-H).

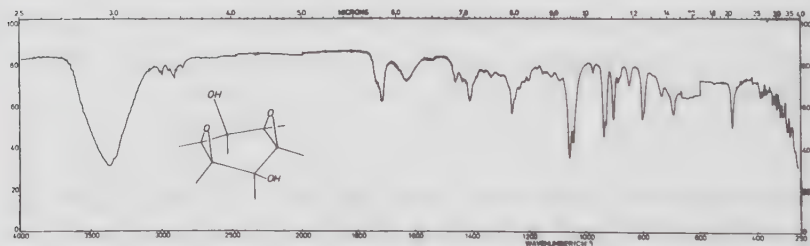


Abb. 108. IR-Spektrum von 65b.

4.40. 3,6-Dijod-3,6-didesoxi-*muco*-inosit (74a)

Zur Lösung von 25.0 g (150.6 mmol) Kaliumjodid in 30 ml Eisessig und 10 ml Wasser gibt man 5.0 g (34.7 mmol) **65b**. Nach 3 d bei 20 °C wird die Lösung zur Hälfte am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit 50 ml Wasser versetzt und dreimal mit ca. 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer auf 30 ml eingeeengt. Nach einiger Zeit fallen farblose Kristalle aus.

Subst. 13.4 g (97 %).

Schmp. 186 °C.

Anal. $C_6H_{10}J_2O_4$ (399.9) Ber. C 18.01 H 2.51
Gef. C 18.21 H 2.51

IR (KBr): 3600 - 3070 (OH), 1730, 1640, 1555, 1370, 1250, 1060, 1040, 600 cm^{-1} .

1H -NMR (CD₃OD, 180 MHz): τ = 5.55 (t, 3(6)-H, J = 6 Hz), 5.85 (m, 1(2,4,5)-H), 6.70 (CH₃OH).

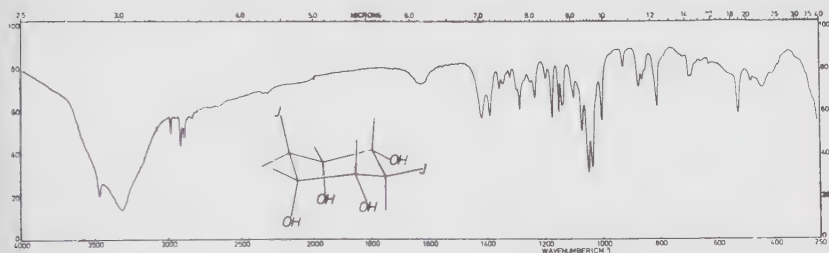


Abb. 109. IR-Spektrum von 74a.

41. 1,2,4,5-Tetra-O-acetyl-3,6-dijod-3,6-didesoxi-*muco*-inosit (74b)

0.1 g (5.0 mmol) 74a werden in 10 ml absol. Pyridin gelöst und mit 0.1 g (50 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 24 h bei 20 °C gibt man zur Lösung unter Eiskühlung 20 ml verd. H_2SO_4 und extrahiert mit 30 ml Chloroform. Die organische Phase wird mit 50 ml gesättigter Na_2CO_3 -Lösung, dann mit 50 ml Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Subst. 2.8 g (98 %), farblose Kristalle.

Schmp.

Anal. $C_{14}H_{18}J_2O_8$ (568.0) Ber. C 29.60 H 3.19
Gef. C 29.60 H 3.11

IR (KBr): 1750 (-CO-O-), 1670, 1640, 1555, 1430, 1370, 1240, 1220, 1070, 1040, 940, 880, 600 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\tau = 4.50$ (bd, 1(2,4,5)-H, $J = 6.0$ Hz),
5.55 (t, 3(6)-H, $J = 6.0$ Hz), 7.90 (s, O-COCH₃).

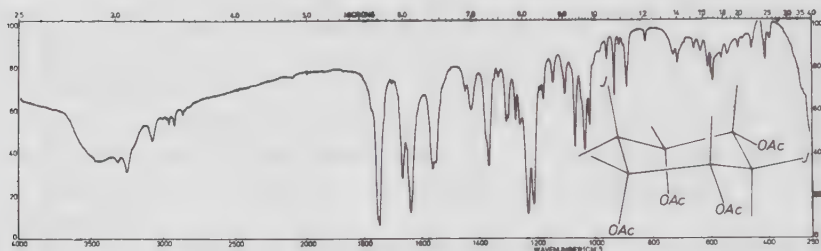


Abb. 110. IR-Spektrum von 74b.

4.42. *muco*-Inosit (48)

1.4 g (10.0 mmol) **65b** werden in 10 ml 2 N H_2SO_4 2 h rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten neutralisiert man mit verd. $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Lösung und filtriert von ausgefallenem BaSO_4 ab. Das Filtrat wird zur Trockene eingedampft und der ölige Rückstand mit Methanol angerieben. Langsam setzt Kristallisation ein.

Ausb. 1.8 g (100 %).

PC-Kontrolle (Phenol/Wasser, 4:1) beweist das Vorliegen einer Komponente. Schmelzpunkts- (285 - 288 °C) und Spektrenvergleich bestätigen die Struktur **48**.

4.43. 1,2:4,5-Di-O-isopropyliden-3,6-dijod-3,6-didesoxi-*muco*-inosit (**75**)

8.0 g (20 mmol) **74a** und 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden in 80 ml 2,2-Dimethoxypropan aufgenommen und unter kräftigem Rühren rückfließend erhitzt. Nach 20 min wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen, der feste Rückstand in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen. Zur Entfernung der *p*-Toluolsulfonsäure wäscht man mit 20 ml Wasser. Nach dem Trocknen mit MgSO_4 zieht man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Durch Umkristallisation aus Methanol erhält man farblose Kristalle.

Ausb. 9.5 g (99 %).

Schmp. 246 °C.

Analysel: $C_{12}H_{18}O_4$ (246.0) Ber. C 30.02 H 3.77

Gef. C 30.22 H 3.77

IR (KBr): 2990, 2900 (CH), 1380 ($C(CH_3)_2$), 1270, 1220, 1160, 1080, 1050, 870, 700, 520 cm^{-1} .

¹H-NMR ($CDCl_3$, 180 MHz): τ = 5.58 - 5.68 (m, 1(2,4,5)-H), 6.08 - 6.25 (m, 3(6)-H), 8.48 (s, CH_3), 8.65 (s, CH_3).

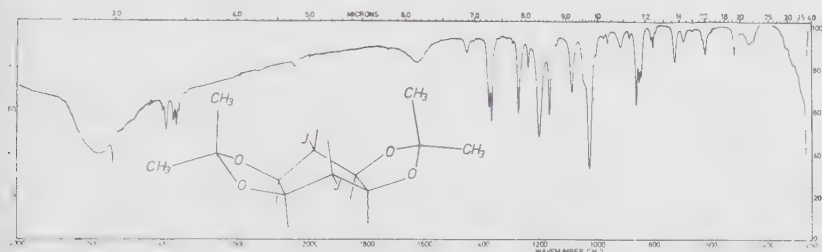


Abb. 111. IR-Spektrum von 75.

4.44. (N-Amino)-1,4-epimino-1,4-didesoxi-2,3:5,6-di-O-isopropyliden-*cis*-inosit (76a)

11.0 g (23.0 mmol) 75 werden in 60 ml Ethylenglykolmonomethylether aufgenommen. Man gibt 3.2 g (100 mmol) wasserfreies Hydrazin zu und erhitzt 72 h rückfließend. Nach dem Abkühlen versetzt man die Lösung mit 100 ml Wasser und extrahiert zweimal mit je 50 ml Methylenchlorid. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen, der feste Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausb. 6.8 g (98 %), farblose Kristalle.

Schmp. 155 °C.

Analysel: $C_{12}H_{20}N_2O_4$ (256.2) Ber. C 56.23 H 7.86 N 10.52

Gef. C 56.20 H 7.81 N 10.13

IR (KBr): 3660 - 3300 (N-H), 1650 - 1600 (N-H), 1380 ($C(CH_3)_2$), 1280, 1210, 1170, 1090, 1040, 970, 740 cm^{-1} .

¹H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): τ = 5.95 (s, 2(3,5,6)-H), 6.13 (m, NH_2), 6.40 (s, 1(4)-H), 8.50 (s, CH_3), 8.76 (s, CH_3).

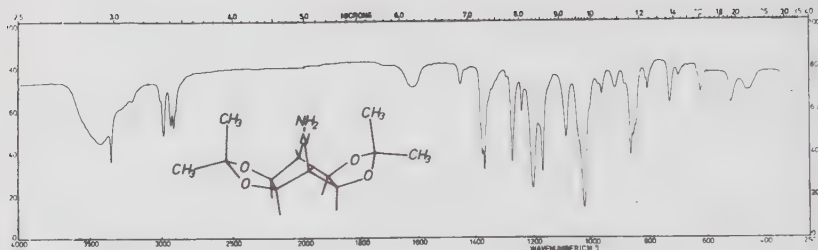


Abb. 112. IR-Spektrum von 76a.

4.45. (N-Benzyl)-1,4-epimino-1,4-didesoxy-2,3:5,6-di-O-isopropyliden-*cis*-inosit (76b)

5.5 g (11.5 mmol) Diketal 75 werden in 10 ml frisch destilliertem Benzylamin gelöst und unter Einleiten eines schwachen N_2 -Stromes 6 h rückfließend erhitzt. Man destilliert im Hochvakuum das überschüssige Benzylamin ab und reinigt den öligen Rückstand über eine Kieselgelsäule (Höhe 20 cm, Durchmesser 4 cm) mit Methylenchlorid/Triethylamin (9:1) als Elutionsmittel. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Aufnehmen des Rückstandes in 10 ml Methanol fallen farblose Kristalle aus.

Ausb. 1.5 g (40 %).

Schmp. 121 °C.

Analyse: $C_{19}H_{25}NO_4$ (331.4) Ber. C 68.86 H 7.60 N 4.22
Gef. C 68.21 H 7.69 N 3.94

IR (KBr): 3005, 2980, 2930 (CH), 1450, 1390, 1380 ($C(CH_3)_2$), 1270, 1200, 1160, 1140, 1100, 1045, 860, 840, 810, 760, 720, 690 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$, 180 MHz): τ = 2.55 - 2.80 (m, Phenyl-H), 5.60 (s, CH_2), 5.95 (s, 2(3,5,6)-H), 6.43 (s, 1(4)-H), 8.40 (s, CH_3), 8.71 (s, CH_3).

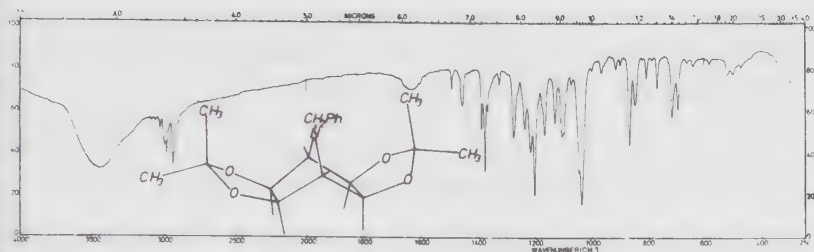


Abb. 113. IR-Spektrum von 76b.

.46. (N-Acetamido)-1,4-epimino-1,4-didesoxy- α -inosit (80b)

3 g (5.0 mmol) 76a werden in 9 ml Eisessig und 1 ml Wasser aufgenommen und 4 h rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird das Lösungsmittel im Hochvakuum überdestilliert. Der Rückstand wird mit 10 ml Methanol und 3 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Momentan tritt starke Erwärmung ein. Nach Abklingen der Reaktion (ca. 10 min) zieht man vorhandenes Methanol, Methylacetat und Essigsäure am Rotationsverdampfer ab. Durch Anreiben des öligen Rückstandes mit Ethylacetat fallen farblose Kristalle aus.

usb. 1.1 g (98 %).

chmp. 232 °C.

analyse: $C_8H_{14}N_2O_5$ (218.2) Ber. C 44.03 H 6.46 N 12.83
Gef. C 44.27 H 6.52 N 12.95

R (KBr): 3650 - 3050 (OH, -CONH-), 2995, 2910 (CH), 1660, 1530 (-CONH-), 1340, 1110, 1050, 1010, 895, 800, 640, 530 cm^{-1} .

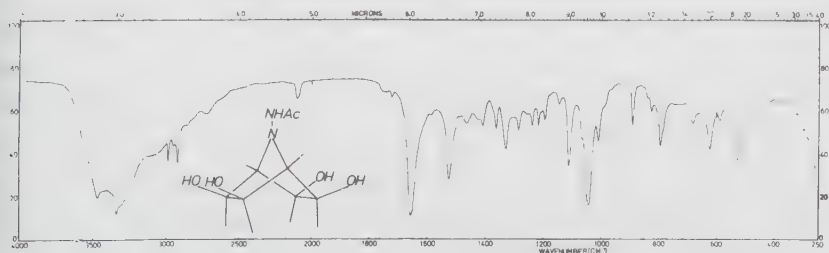


Abb. 114. IR-Spektrum von 80b.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 60 MHz): $\tau = 6.03$ (s, 2(3,5,6)-H), 6.57 (s, 1(4)-H), 8.03 (s, COCH_3).

4.47. (N-Benzyl)-1,4-epimino-1,4-didesoxi-*cis*-inosit (**81a**)

1.0 g (3.0 mmol) **76b** werden in 9 ml Eisessig und 1 ml Wasser aufgenommen und 4 h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen, der ölige Rückstand in Diethylether aufgenommen, wobei farblose Kristalle vom Schmp. 156°C ausfallen. Ausb. 0.66 g (87 %).

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (251.2) Ber. C 62.14 H 6.81 N 5.17
Gef. C 62.03 H 6.80 N 5.41

IR (KBr): 3700 - 3100 (OH), 2990, 2930 (CH), 1460, 1340, 1220, 1195, 1140, 1080, 1045, 795, 740 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 180 MHz): $\tau = 2.60 - 2.80$ (m, Phenyl-H), 5.20 (m, OH), 5.51 (s, CH_2), 5.95 (s, 2(3,5,6)-H), 6.45 (s, 1(4)-H).

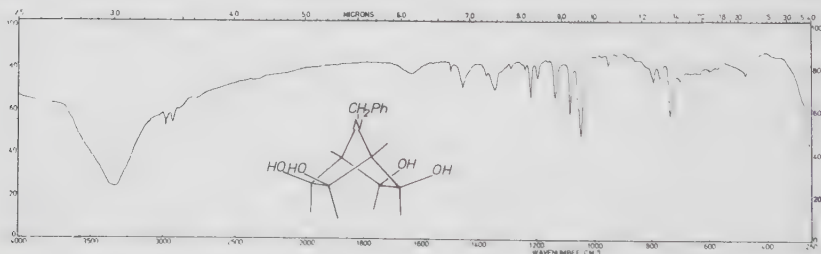


Abb. 115. IR-Spektrum von **81a**.

4.48. 2,3,5,6-Tetra-O-acetyl-(N-acetyl)-1,4-epimino-1,4-dideoxy-*cis*-inosit (**80c**)

1.1 g (5 mmol) **80a**, gelöst in 20 ml Wasser, werden mit frisch bereitetem Raney-Nickel (ca. 1 g Legierung) unter 10 atm H_2 12 h bei 20°C hydriert. Man filtriert vom Raney-Nickel ab und engt das Filtrat zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 10 ml Pyridin aufgenommen und mit 2 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 24 h bei 20°C

engt man die Lösung am Rotationsverdampfer ein, nimmt den Rückstand in 20 ml Chloroform auf und schüttelt zuerst mit 20 ml verd. H_2SO_4 , danach mit 20 ml einer gesättigten Na_2CO_3 -Lösung aus. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausb. 1.0 g (53 %), farblose Kristalle.

Schmp. 241 °C.

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_9$ (371.2) Ber. C 51.76 H 5.70 N 3.77
Gef. C 51.59 H 5.48 N 3.61

IR (KBr): 1750 (-CO-O-), 1370, 1260 - 1230, 1080, 1040 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , 60 MHz): τ = 4.93 (s, 2(3,5,6)-H, 5.24 (d, 1(od. 4)-H, J = 2.5 Hz), 5.78 (d, 4(od. 1)-H, J = 2.5 Hz), 7.88 (s, N-COCH₃), 7.93 (s, O-COCH₃), 7.95 (s, O-COCH₃).

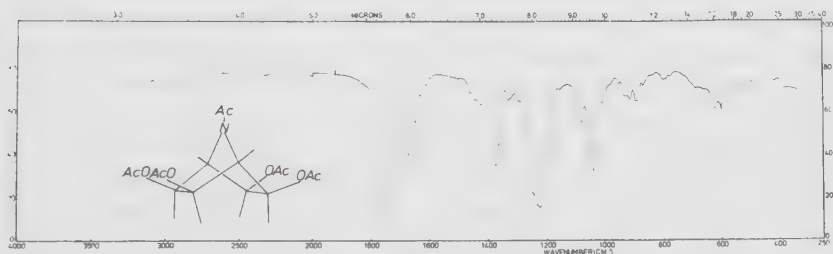


Abb. 116. IR-Spektrum von 80c.

4.49. (N-Acetyl)-1,4-epimino-1,4-didesoxy-*cis*-inosit (80d)

Die Lösung von 0.75 g (2 mmol) 80c in 10 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol bleibt 24 h bei 20 °C stehen. Danach engt man die Lösung zur Trockene ein, kristallisiert den Rückstand aus Methylacetat um.

Ausb. 0.46 g (100 %), farblose Kristalle.

Schmp. 268 °C.

Analyse: $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (230.1) Ber. C 41.75 H 5.69 N 6.08
Gef. C 41.38 H 5.61 N 5.89

IR (KBr): 3600 - 3200 (OH), 2995, 2910 (CH), 1660 (-CO-N=), 1410, 1365, 1340, 1230, 1200, 1115, 1050, 895, 800, 630, 535 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 60 MHz): $\tau = 5.70$ (d, 1(od. 4)-H, $J = 2.5$ Hz), 5.92 (d, 4(od. 1)-H, $J = 2.5$ Hz), 5.99 (s, 2(3,5,6)-H), 7.88 (s, N-COCH₃).

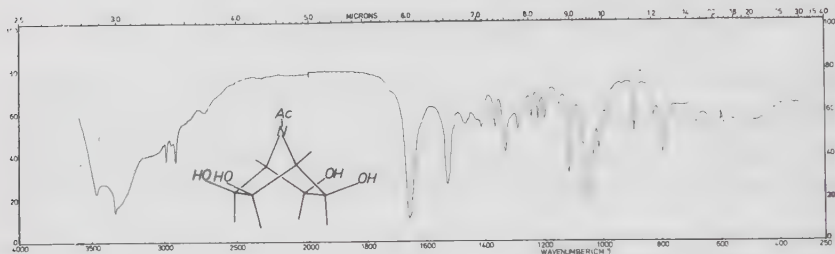


Abb. 117. IR-Spektrum von 80d.

4.50. (N-Benzyl)-1,4-epimino-1,4-didesoxi-2,3,5,6-tetra-O-methansulfonyl-*cis*-inosit (**81b**)

0.5 g (2 mmol) **81a** werden in 10 ml absol. Pyridin gelöst. Unter Eiskühlung gibt man 1.4 g (12 mmol) Methansulfonsäurechlorid zu und läßt 48 h bei 20 °C stehen. Um überschüssiges Methansulfonsäurechlorid zu zerstören, werden bei 0 °C unter Rühren tropfenweise 2 ml Wasser dazugegeben. Die Lösung wird mit 50 ml Chloroform versetzt und zur Entfernung der Methansulfonsäure mit 20 ml wäßriger Ammoniak-Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausb. 0.45 g (40 %), farblose Kristalle.

Schmp. 155 °C.

Analyse:	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_{12}\text{S}_4$ (563.6)	Ber. C	36.22	H	4.46
		Gef. C	36.09	H	4.44
		Ber. N	2.48	S	22.75
		Gef. N	2.40	S	22.41

IR (KBr): 3020, 2940 (CH), 1350, 1175, 1060, 1030, 960, 870, 530 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 180 MHz): $\tau = 2.60 - 2.80$ (m, Phenyl-H), 5.20 (s, 2(3,5,6)-H), 5.92 (s, CH₂), 6.22 (s, 1(4)-H), 6.93 (s, O₃S-CH₃).

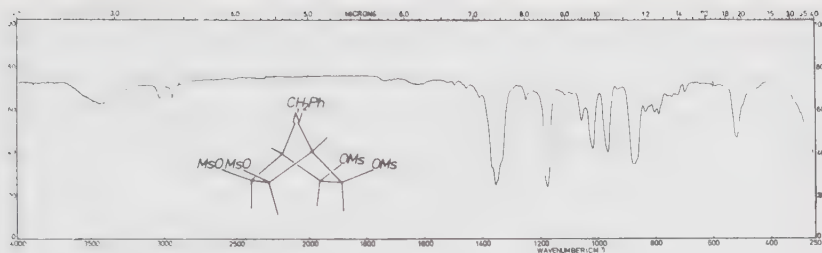


Abb. 118. IR-Spektrum von **81b**.

4.51. Versuche zur Darstellung von (N-Benzyl)-7-aza-bicyclo[2.2.1]-hepta-2,5-dien

4.51.1. In einen 100-ml-Zweihalskolben mit Gaseinleitungsrohr wiegt man unter N_2 -Atmosphäre 0.77 g (5 mmol) $TiCl_3$ ein und gibt 20 ml frisch über $LiAlH_4$ destilliertes THF zu. Unter Rühren werden 0.62 g (16 mmol) Kalium in kleinen Stücken dazugegeben. Nach 45 min Erhitzen unter Rückfluß und Rühren fügt man 0.50 g (2 mmol) (N-Benzyl)-1,4-epimino-1,4-didesoxi-*cis*-inosit (**81a**) zu und erhitzt noch weitere 12 h rückfließend und unter Rühren. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gibt man unter Rühren tropfenweise Ethanol zu (ca. 10 ml und filtriert die Lösung. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels isoliert man quantitativ die Ausgangsverbindung.

4.51.2. Zur Lösung von 0.56 g (1 mmol) **81b** in 10 ml wasserfreiem THF, gekühlt auf $-50\text{ }^{\circ}C$, gibt man unter N_2 -Atmosphäre und Rühren tropfenweise soviel einer Lösung von Natriumanthracen zu, bis die tiefblaue Farbe bestehen bleibt (ca. 4.5 mmol Natriumanthracen). Man rührt noch 30 min und gibt bei $0\text{ }^{\circ}C$ vorsichtig Wasser zu (3 ml). Die Lösung wird dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ wird das Lösungsmittel abgezogen. Als Rückstand findet man neben Anthracen nur Polymere.

4.52. 4,6-Diimino-4,6-didesoxi-*myo*-inosit (**82**)

Die Lösung von 1.44 g (10 mmol) 1,2:4,5-Dianhydro-*muco*-inosit (**65b**)

in 20 ml 40proz. wäßrigem Hydrazinmonohydrat wird 5 h rückfließend erhitzt. Man engt die Lösung zur Trockene ein und reibt den öligen Rückstand mit Methanol an. Momentan setzt Kristallisation ein.

Ausb. 1.46 g (83 %).

Schmp. 189 °C (Lit.-Wert 190 °C).

4.53. N,N'-Diacetyl-tetra-O-acetyl-4,6-diamino-4,6-didesoxi-*myo*-inosit (83b)

0.88 g (5 mmol) **82** werden in 10 ml Wasser gelöst und mit frisch bereitetem *Raney*-Nickel (ca. 1 g Legierung) versetzt. Nach 5 h Hydrieren bei 20 °C unter 10 atm H₂ filtriert man vom *Raney*-Nickel ab und engt das Filtrat zur Trockene ein. Den Rückstand nimmt man in 5 ml wasserfreiem Pyridin auf und versetzt mit 2 ml Essigsäureanhydrid. Nach 24 h bei 20 °C engt man die Lösung zur Trockene ein und kristallisiert aus Methanol um.

Ausb. 1.90 g (92 %), farblose Kristalle.

Schmp. 286 °C (Lit.-Wert 288 °C).

4.54. 1,3-Diimino-1,3-didesoxi-*myo*-inosit (85)

1.46 g (10 mmol) 1,2:4,5-Dianhydro-*muco*-inosit (**31b**), 0.72 g (12 mmol) 80proz. wäßriges Hydrazinmonohydrat und 0.24 g (4 mmol) Eisessig werden in 10 ml Wasser gelöst und 5 h rückfließend erhitzt. Die Lösung wird zur Trockene eingengt, der Rückstand in 5 ml Wasser aufgenommen und über einen Ionenaustauscher (Amberlit IRA-400, OH⁻) gegeben. Nach dem Einengen der Lösung erhält man durch Umkristallisation aus Methanol farblose Kristalle.

Ausb. 1.50 g (88 %).

Schmp. 186 °C (Lit.-Wert 188 °C).

4.55. N,N'-Diacetyl-tetra-O-acetyl-1,3-diamino-1,3-didesoxi-*myo*-inosit (86b)

0.44 g (2.5 mmol) 1,3-Diimino-1,3-didesoxi-*myo*-inosit (**85**) werden in 10 ml Wasser gelöst und mit frisch bereitetem *Raney*-Nickel

(ca. 0.5 g Legierung) versetzt. Nach 5 h Hydrieren bei 20 °C unter 10 atm H₂ filtriert man vom *Raney*-Nickel ab und engt das Filtrat zur Trockene ein. Den Rückstand nimmt man in 5 ml wasserfreiem Pyridin auf und versetzt mit 2 ml Essigsäureanhydrid. Nach 24 h bei 20 °C engt man die Lösung zur Trockene ein und kristallisiert aus Methanol um.

Ausb. 1.2 g (94 %), farblose Kristalle.

Schmp. 285 °C (Lit.-Wert 284 °C).

4.56. N,N'-Diacetyl-N,N'-dimethyl-tetra-O-acetyl-1,3-diamino-1,3-didesoxi-*myo*-inosit (Hexaacetyl-actinamin, **6b**)

0.73 g (5 mmol) 1,2:4,5-Dianhydro-*muco*-inosit (**31b**), 0.79 g (6 mmol) N,N'-Dimethyl-hydrazindihydrochlorid und 0.56 g (10 mmol) KOH werden in 10 ml Wasser gelöst und 5 h rückfließend erhitzt. Nach Zusatz von frisch vorbereitetem *Raney*-Nickel (aus ca. 0.5 g Legierung) wird 10 h bei 20 °C unter 10 atm H₂ hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, reinigt mit Aktivkohle und zieht das Wasser am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird in 10 ml Pyridin aufgenommen, mit 5 ml Essigsäureanhydrid versetzt und ca. 15 min rückfließend erhitzt. Man saugt vom unlöslichen KCl ab und engt das Filtrat zur Trockene ein. Der braune Rückstand wird in 10 ml Wasser gelöst und mit Aktivkohle gereinigt. Man zieht das Wasser ab und kristallisiert aus Methanol um.

Ausb. 2.1 g (91 %), farblose Kristalle.

Schmp. 203 °C (Lit.-Wert 205 - 206 °C).

Spektroskopische Daten (IR-, ¹H-NMR-Spektrum) stimmen überein mit den Literaturwerten²⁹).

4.57. 1,2:4,5-Dianhydro-*epi*-inosit (**90b**)

In die Lösung von 6.8 g (30 mmol) **90a** in 50 ml Methanol leitet man ca. 10 min über KOH getrocknetes gasförmiges Ammoniak. Nach 24 h bei 20 °C ist laut DC-Kontrolle die Ammonolyse vollständig. Man zieht das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Methylenchlorid um.

Ausb. 4.2 g (99 %), farblose Kristalle.

Schmp. 125 °C.

Analyse: $C_6H_8O_4$ (144.1) Ber. C 50.00 H 5.58
Gef. C 49.87 H 5.60

IR (KBr): 3650 - 3150 (OH), 3020, 2920 (CH), 1470, 1440, 1280, 1260, 1060, 960, 900, 810, 755 cm^{-1} .

1H -NMR (D_2O , 60 MHz): τ = 5.40 (m, 3(6)-H), 6.48 (m, 1(2,4,5)-H).

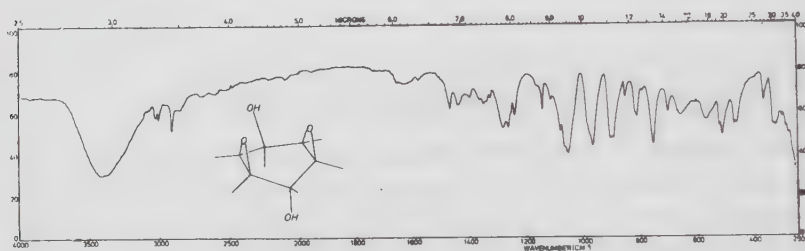


Abb. 119. IR-Spektrum von 90b.

4.58. N,N'-Diacetyl-2,4,5,6-tetra-O-acetyl-1,3-diamino-1,3-didesoxy-*scyllo*-inosit (Streptamin-hexaacetat, 3b) und N,N'-Diacetyl-2,4,5,6-tetra-O-acetyl-1,3-diamino-1,3-didesoxy-*myo*-inosit (13b)

Eine Lösung von 1.46 g (10 mmol) 1,2:4,5-Dianhydro-*epi*-inosit (90b), 0.72 g (12 mmol) 80proz. wäßriges Hydrazinmonohydrat und 0.24 g (4 mmol) Eisessig in 15 ml Wasser werden 5 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit frisch vorbereitetem Raney-Nickel (ca. 500 mg) versetzt und 5 h unter 10 atm H_2 bei 20 °C hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und engt das Filtrat zur Trockene ein. Den Rückstand nimmt man in wasserfreiem Pyridin (10 ml) auf und versetzt mit 5 ml Essigsäureanhydrid. Nach 24 h bei 20 °C engt man die Lösung ein und kristallisiert aus Methanol um: zuerst farblose feine Kristalle vom Umwandlungspunkt 245 - 24 °C, Ausb. 1.86 g (3b). Nach Einengen der Mutterlauge: 1.79 g farblose Kristalle vom Schmp. 284 - 286 °C (13b). Gesamtausbeute: 91 bezogen auf 90b.

Analyse: $C_{18}H_{26}O_{10}N_2$ (430.2) Ber. C 50.23 H 6.09 N 6.51
3b Gef. C 50.44 H 6.32 N 6.39
13b Gef. C 50.34 H 6.23 N 6.41

IR (KBr, **3b**): 3400, 3280, 3100 (NH), 2940 (CH), 1745 (-CO-O-),
 1645, 1550 (-CO-NH-), 1370, 1230, 1040 cm^{-1} .

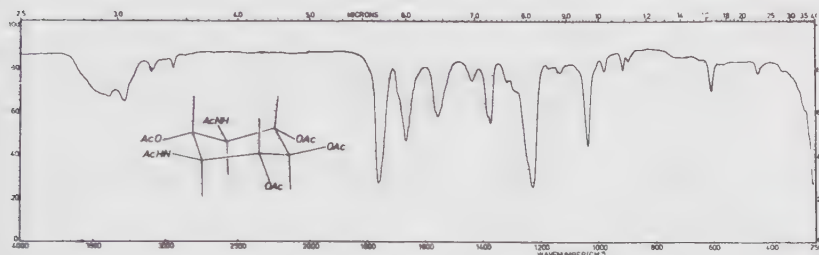


Abb. 120. IR-Spektrum von **3b**.

4.59. (1,2/3)-1,2-Anhydro-3-brom-cyclohex-4-en-1,2-diol (**93**) und
 (1,2/3/0)-1,2-Anhydro-3-brom-cyclohex-4-en-1,3-diol (**92**)

In einem 2-l-Dreihalskolben mit Rührer, Gaseinleitungsrohr, wirksamer Kolonne und Destillationsaufsatz mit Kontaktthermometer (Einstellung 73.5 °C) werden 96.0 g (1.0 mol) 4,5-Epoxycyclohexen (**91**) und 1.2 l wasserfreies CCl_4 vorgelegt. Zur (azeotropen) Entfernung von Wasserresten im Epoxid werden 200 ml CCl_4 langsam abdestilliert. Man gibt dann 180.0 g (1.0 mol) über KOH, dann über P_2O_5 im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknetes N-Bromsuccinimid und anschließend 1.0 g Azobisisobutyronitril zu und leitet einen schwachen Strom Ethylen ein (ca. 1 Blase pro sec), bis die Luft aus dem Einleitungsrohr verdrängt ist. Man erwärmt gerade so stark, daß nach Anspringen der Reaktion Lösungsmittel tropfenweise abdestilliert. Die Reaktion wird nach 3 h abgebrochen. Man läßt auf 0 °C abkühlen, saugt vom Succinimid ab und reinigt die Reaktionslösung über eine Säule mit 300 g Kieselgel und CCl_4 als Elutionsmittel. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der ölige Rückstand im Hochvakuum (10^{-1} Torr) bei 42 - 45 °C überdestilliert.

Ausb. 152.0 g (87 %), hellgelbes Öl.

Laut ^1H -NMR-Kontrolle liegen **93** und **92** im Verhältnis 9:1 vor. Mittels präparativer Dünnschichtchromatographie und Benzol als Laufmittel konnten kleine Mengen der beiden Isomere getrennt werden.

Analyse: $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrO}$ (175.0) Ber. C 41.17 H 4.03 Br 45.65
Gef. C 41.25 H 4.12 Br 45.83

93:

IR (KBr): 3020, 3000, 2950, 2900, 1645 (C=C), 1440, 1415, 1400, 1355, 1350, 1340, 1255, 1210, 1180, 1155, 1140, 1060, 1005, 950, 940, 898, 880, 800, 770, 740 cm^{-1} .

^1H -NMR (Benzol- d_6 , 60 MHz): τ = 4.53 (AB, 4-H), 4.97 (AB, 5-H), 5.50 (m, 3-H), 6.75 (m, 1-H), 7.20 (m, 2-H), 8.00 (m, 6n(6x)-H).

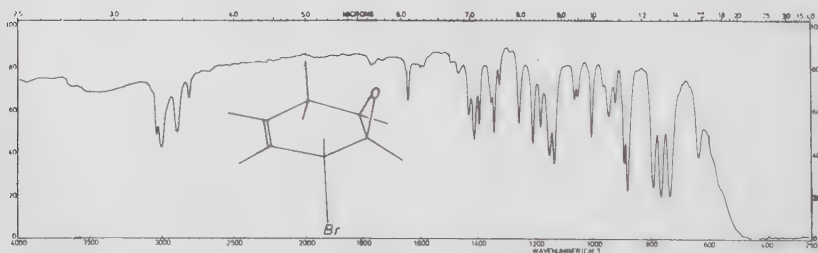


Abb. 121. IR-Spektrum von **93**.

92:

IR (KBr): 3020, 3000, 2950, 1650 (C=C), 1410, 1400, 1360, 1345, 1330, 1250, 1210, 1185, 1150, 1050, 1005, 995, 940, 900, 870, 800, 760, 740 cm^{-1} .

^1H -NMR (Benzol- d_6 , 60 MHz): τ = 4.52 (AB, 4-H), 4.87 (AB, 5-H), 5.40 (m, 3-H), 6.92 (m, 1(2)-H), 7.75 (AB, 6n-H), 8.20 (AB, 6x-H).

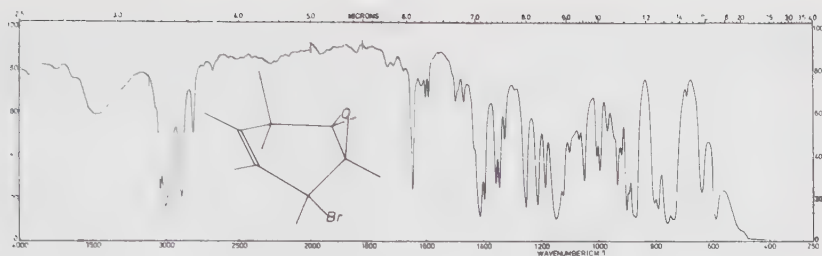


Abb. 122. IR-Spektrum von 92.

4.60. (1,2/3)-1,2-Anhydro-3-chlor-cyclohex-4-en-1,2-diol (94)

In einem 100-ml-Kolben werden 15.3 g (0.06 mol) 1,2,3-Tri-(chlor-methyl)-benzol, 17.5 g (0.1 mol) des Isomerengemisches von 92 und 93 und 500 mg Tetrabutylammoniumchlorid ca. 30 min bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen destilliert man das Produkt im Hochvakuum (10^{-2} Torr) bei 28 - 30 °C (Badtemp. 60 - 70 °C) über. Redestillation mit 1.5 g 1,2,3-Tri-(chlormethyl)-benzol und 50 mg Tetrabutylammoniumchlorid liefert ein hellgrünes Öl, das laut DC- und GC-Kontrolle nur aus einer Komponente bestand.

Ausb. 11.6 g (87 %).

Analyse: C_6H_7ClO (130.6) Ber. C 55.19 H 5.42 Cl 27.15
Gef. C 55.24 H 5.29 Cl 27.02

IR (NaCl): 3030, 3000, 2900 (CH), 1650, 1440, 1420, 1400, 1350, 1255, 1210, 1150, 1140, 1005, 880, 795, 770, 680 cm^{-1} .

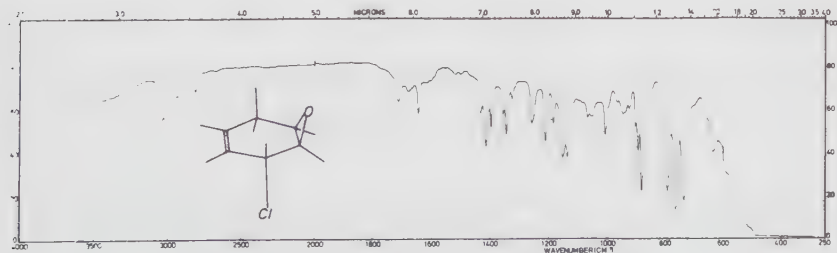


Abb. 123. IR-Spektrum von 94.

$^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6 , 60 MHz): τ = 4.51 (AB, 4-H), 4.88 (AB, 5-H), 5.43 (m, 3-H), 6.65 (m, 1-H), 7.09 (m, 2-H), 7.90 (m, 6x (6x)-H).

4.61. (1,2,3/0)-1,2-Anhydro-3-chlor-cyclohex-4-en-1,2-diol (95)

1.3 g (10 mmol) **94** und kat. Mengen (200 mg) Tetrabutylammonium-chlorid werden in 20 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst. Nach 48 h bei 20 °C hat sich laut DC-Kontrolle ein Gleichgewicht **94/95** von ca. 20:80 eingestellt. Auf Kieselgel PF₂₅₄ mit Benzol werden die Isomere getrennt.

94: R_f = 0.75

95: R_f = 0.55

Analyse: $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClO}$ (130.6) Ber. C 55.19 H 5.42 Cl 27.42
Gef. C 55.34 H 5.21 Cl 26.88

IR (NaCl): 3030, 3000, 2920 (CH), 1650, 1480, 1420, 1360, 1345, 1255, 1205, 1000, 905, 880, 780, 750, 680 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6 , 60 MHz): τ = 4.70 (m, 4(5)-H), 5.48 (m, 3-H), 6.93 (m, 1(2)-H), 7.85 (AB, 6x-H), 8.13 (AB, 6x-H).

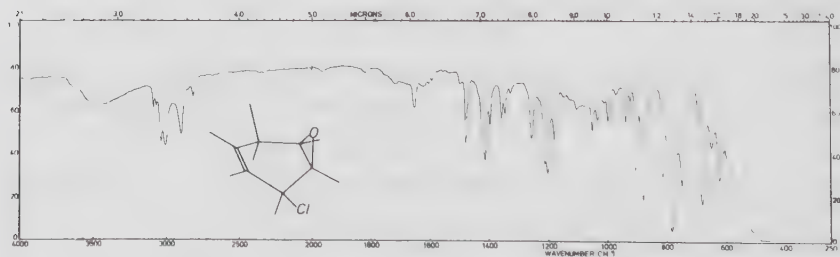


Abb. 124. IR-Spektrum von **95**.

4.62. 3-O-(4-Nitrobenzoyl)-(1,2/3)-1,2-anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3-triol (97a)

Die Lösung von 0.52 g (4 mmol) **95** in Aceton wird unter Rühren mit 1.4 g (5 mmol) Tetraethylammonium-*p*-nitrobenzoat versetzt. Nach

5 h Rühren bei 20 °C filtriert man vom anfallenden Tetraethylammoniumchlorid ab und engt das Filtrat zur Trockene ein. Zur Entfernung noch vorhandener Reste Tetraethylammoniumchlorid und Tetraethylammonium-*p*-nitrobenzoat nimmt man den Rückstand in 20 ml Methylenchlorid auf und schüttelt mit 20 ml Wasser aus. Nach Trocknen über MgSO_4 zieht man das Lösungsmittel ab. Durch Umkristallisieren des festen Rückstandes aus Methanol erhält man farblose Kristalle.

Ausb. 1.3 g (98 %).

Schmp. 86 °C.

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (261.2) Ber. 59.78 H 4.24 N 5.36
Gef. 59.35 H 4.20 N 5.07

IR (KBr): 3005 (CH), 1715 (-CO-O-), 1605, 1520, 1410, 1350, 1325, 1270, 1120, 1100, 970, 890, 875, 860, 720 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): τ = 1.73 (s, Phenyl-H), 4.20 (m, 3(4,5)-H), 6.57 (m, 1(2)-H), 7.37 (m, 6 α (6 α)-H).

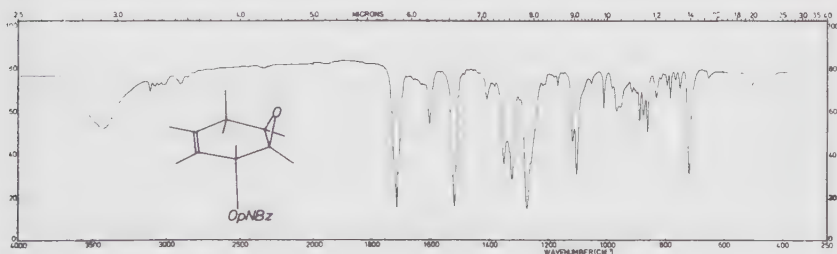


Abb. 125. IR-Spektrum von 97a.

4.63. 3-O-(4-Nitrobenzoyl)-(1,2,3/0)-1,2-anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3-triol (96a)

Zur Lösung von 1.3 g (10 mmol) 94 in wasserfreiem Aceton gibt man unter Rühren 3.3 g (12 mmol) Tetraethylammonium-4-nitrobenzoat. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur filtriert man vom anfallenden Tetraethylammoniumchlorid ab und engt das Filtrat zur Trockene ein. Zur Entfernung noch vorhandener Reste Tetraethylammoniumchlorid und Tetraethylammonium-4-nitrobenzoat nimmt man den Rückstand in 20 ml Methylenchlorid auf und wäscht mit 20 ml Wasser. Nach

Trocknen über MgSO_4 zieht man das Lösungsmittel ab und kristallisiert aus Methanol um.

Ausb. 2.5 g (97 %), farblose Kristalle.

Schmp. 126 °C.

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (261.2) Ber. C 59.78 H 4.24 N 5.36
Gef. C 59.66 H 4.51 N 5.19

IR (KBr): 3050 (CH), 2950 (CH), 1720 (-CO-O-), 1270, 1100, 950, 840, 700 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): τ = 1.70 (s, Phenyl-H), 4.06 (m, 4-H), 4.38 (m, 3(5)-H), 6.38 (m, 1-H), 6.50 (m, 2-H), 7.42 (m, 6*n*(6*x*)-H).

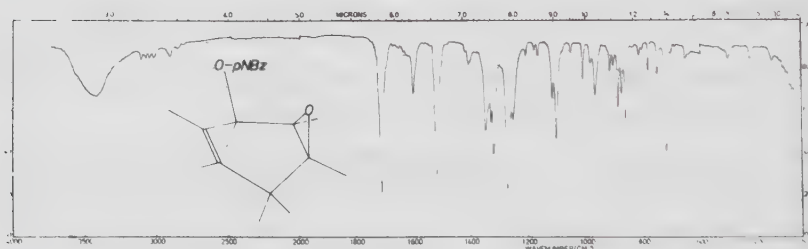


Abb. 126. IR-Spektrum von 96a.

4.64. (1,2/3)-1,2-Anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3-triol (97b)

1.3 g (5 mmol) 97a werden in 10 ml Methanol aufgenommen. Unter Rühren leitet man bis zum völligen Lösen gasförmiges Ammoniak ein (ca. 10 min). Laut DC-Kontrolle ist nach 3 h bei 20 °C die Verseifung vollständig. Man zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und trennt den Rückstand über eine Kieselgelsäule auf. Mit Methylenchlorid als Elutionsmittel eluiert man das entstandene 4-Nitrobenzoylamid und danach mit Aceton den gewünschten Alkohol.

Ausb. 0.5 g (97 %), farbloses Öl.

Analyse: $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$ (112.1) Ber. C 64.28 H 7.18
Gef. C 64.37 H 7.13

IR (NaCl): 3700 - 3150 (OH), 3030, 3000, 2900 (CH), 1670, 1530, 1420, 1350, 1250, 1210, 1040, 940, 900, 860, 800 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$, 60 MHz): $\tau = 4.50$ (m, 4(5)-H, 5.58 (m, 3-H), 6.51 (m, 1-H), 6.75 (m, 2-H), 7.50 (m, 6n(6x)-H).

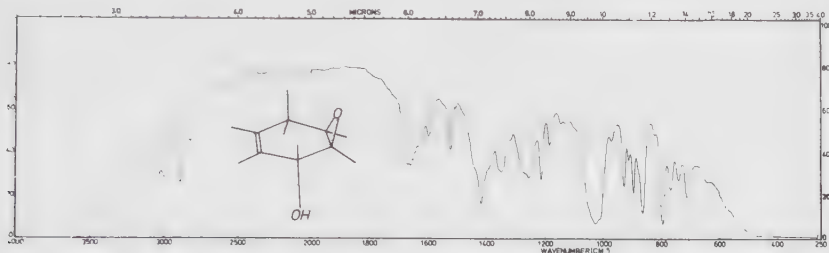


Abb. 127. IR-Spektrum von 97b.

4.65. (1,2,3/O)-1,2-Anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3-triol (96b)

1.3 g (5 mmol) 96a werden in 20 ml Methanol aufgenommen. Unter Rühren leitet man solange gasförmiges Ammoniak ein, bis alles gelöst ist (ca. 15 min). Laut DC-Kontrolle ist nach 3 h bei 20 °C die Verseifung vollständig. Man zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und trennt den Rückstand über eine Kieselgelsäule (20 cm) auf. Zuerst eluiert man mit Methylenchlorid das entstandene *p*-Nitrobenzoylamid und anschließend mit Aceton den gewünschten Alkohol.

Ausb. 0.53 g (95 %), farbloses Öl.

Analyse: $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$ (112.1) Ber. C 64.28 H 7.18
Gef. C 64.09 H 7.24

IR (CsJ): 3650 - 3150 (OH), 3015, 3000, 2900, 2810, 1675, 1600, 1530, 1420, 1345, 1260, 1210, 1040, 910, 860, 740, 710 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\tau = 4.41$ (AB, 5-H), 4.52 (AB, 4-H), 5.58 (m, 3-H), 6.49 (m, 1(2)-H), 7.53 (m, 6n(6x)-H).

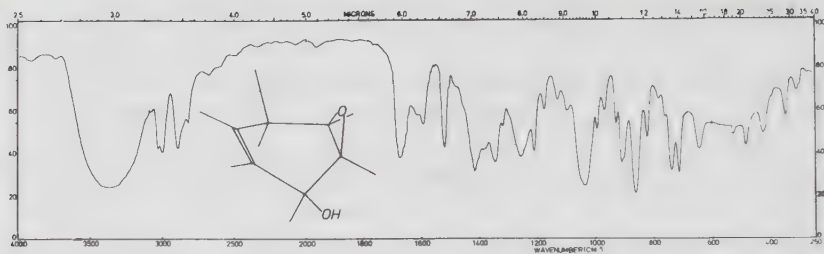


Abb. 128. IR-Spektrum von 96b.

4.66. 3-O-(2,4-Dinitrophenyl)-(1,2/3)-1,2-anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3-triol (**98a**) und 3-O-(2,4-Dinitrophenyl)-(1,2,3/O)-1,2-cyclohex-4-en-1,2,3-triol (**99a**)

9.0 g (50 mmol) des bei der Monobromierung von 4,5-Epoxycyclohexen (**91**) anfallenden Gemisches von **92** und **93** werden in 50 ml Aceton aufgenommen und mit 19.5 g (60 mmol) Tetraethylammonium-2,4-dinitrophenolat versetzt. Die Lösung bleibt 12 h bei 20 °C stehen, wird dann mit ca. 300 ml Chloroform verdünnt und 4mal mit je 400 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über $MgSO_4$ und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der kristallin anfallende Rückstand in 50 ml Benzol/Ethylacetat (4:1) gelöst und über eine Säule mit 300 g Kieselgel mit Benzol/Ethylacetat (4:1) eluiert. Man erhält 7.7 g (55 %) hellgelbe Kristalle des *exo*-Isomers **99a** vom Schmp. 138 °C und 6.3 g (45 %) hellgelbe Kristalle des *endo*-Isomers **98a** vom Schmp. 149 °C. Gesamtausbeute: 14.0 g (98 %).

98a:

Analyse: $C_{12}H_{10}N_2O_6$ (278.2) Ber. C 51.80 H 3.62 N 10.06
Gef. C 51.73 H 3.68 N 10.18

IR (KBr): 3060, 3040, 1600, 1540, 1350, 1280, 1160, 1070, 880, 840, 740 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): τ = 1.76 (d, 3'-H, J = 2 Hz), 1.93 (dd, 5'-H, J = 8.5, 2 Hz), 2.78 (d, 6'-H, J = 8.5 Hz), 4.46 (m, 4(5)-H), 4.80 (m, 3-H), 6.75 (m, 1(2)-H), 7.45 (m, 6x(6n)-H).

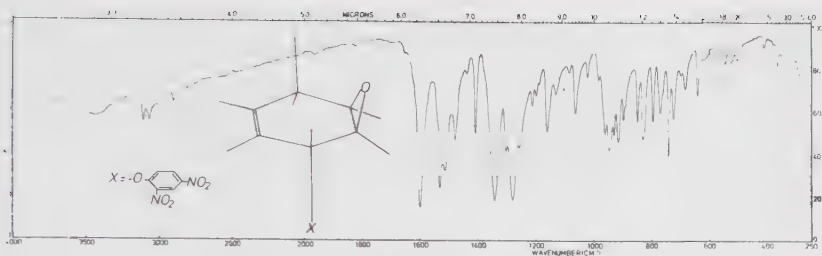


Abb. 129. IR-Spektrum von 98a.

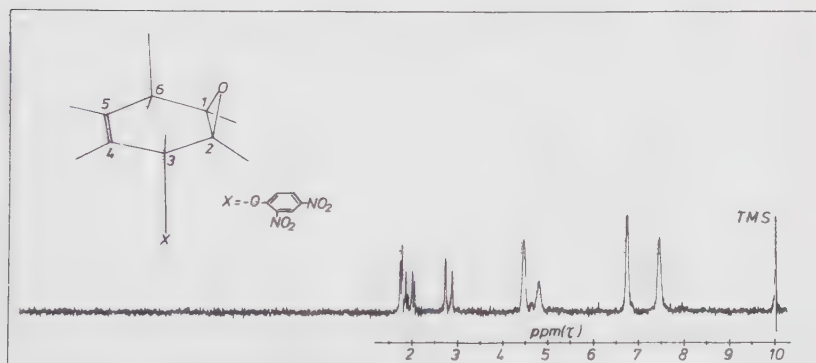


Abb. 130. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 98a in CDCl_3 .

99a:

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$ (278.2) Ber. C 51.80 H 3.62 N 10.06

Gef. C 51.64 H 3.85 N 10.20

IR (KBr): 3080, 1600, 1530, 1280, 1160, 1070, 880, 840, 740 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , 60 MHz): $\tau = 1.78$ (d, 3'-H, $J = 2$ Hz), 2.01 (dd, 5'-H, $J = 8.5$, 2 Hz), 2.71 (d, 6-H, $J = 8.5$ Hz). 4.63 (m, 3(4,5)-H), 6.50 (m, 1-H), 6.65 (m, 2-H), 7.57 (m, 6x(6n)-H).

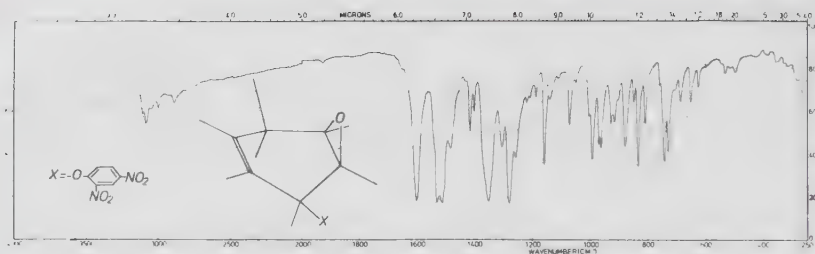


Abb. 131. IR-Spektrum von 99a.

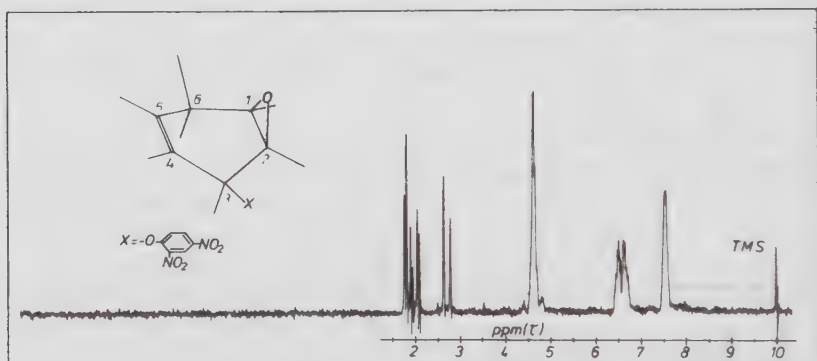


Abb. 132. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 99a in CDCl_3 .

4.67. 3-O-(4-Nitrophenyl)-(1,2/3)-1,2-anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3-triol (98b) und 3-O-(4-Nitrophenyl)-(1,2,3/O)-1,2-anhydro-cyclohex-4-en-1,2,3-triol (99b)

10.0 g (57.1 mmol) des bei der Monobromierung von 4,5-Epoxycyclohexen (91) anfallenden Gemisches von 92 und 93 werden in 100 ml wasserfreiem Aceton aufgenommen und unter Rühren 16.8 g (60 mmol) Tetramethylammonium-4-nitrophenolat zugegeben. Nach 5 h Rühren bei 20 °C wird vom anfallenden Tetramethylammoniumbromid abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen und zur Entfernung restlicher Spuren von Tetramethylammoniumbromid mit 20 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase

über MgSO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen, der kristalline Rückstand über eine Kieselgelsäule (300 g) mit Benzol/Essigester (4:1) filtriert. Man gewinnt 6.9 g (55 %) hellgelbe Kristalle des *exo*-Isomers **98b** vom Schmp. 110 - 112 °C ($R_f = 0.8$) und 6.0 g (45 %) hellgelbe Kristalle des *endo*-Isomers **99b** vom Schmp. 137 °C ($R_f = 0.5$).

Gesamtausbeute: 12.8 g (97 %).

98b:

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (233.2) Ber. C 61.80 H 4.75 N 6.00
Gef. C 61.55 H 4.79 N 6.17

IR (KBr): 3080, 3020, 2920 (CH), 1600, 1580, 1500, 1420, 1340, 1250, 1170, 1000, 900, 850, 800, 750, 650 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 180 MHz): $\tau = 1.76$ (m, 3'(5')-H), 2.95 (m, 2'(6')-H), 4.26 (m, 4(5)-H), 4.78 (m, 3-H), 6.60 (m, 1(2)-H), 7.38 (m, 6n(6x)-H).

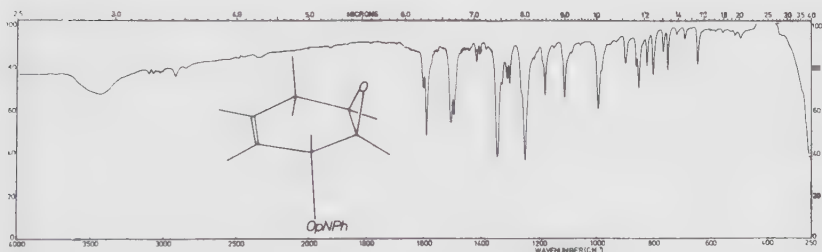


Abb. 133. IR-Spektrum von **98b**.

99b:

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (233.2) Ber. C 61.80 H 4.75 N 6.00
Gef. C 61.79 H 4.73 N 6.08

IR (KBr): 3076, 3050, 3020, 1590, 1510, 1390, 1250, 1100, 1050, 1000, 870, 840, 800, 750 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): $\tau = 1.80$ (m, 3'(5')-H), 2.95 (m, 2'(6')-H), 4.40 (AB, 4-H), 4.45 (AB, 5-H), 4.80 (m, 3-H), 6.40 (m, 1-H), 6.52 (m, 2-H), 7.40 (AB, 6n-H), 7.53 (AB, 6x-H).

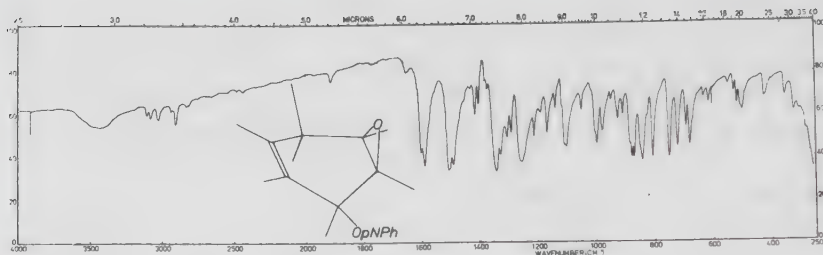


Abb. 134. IR-Spektrum von 99b.

4.68. 3-O-(2,4-Dinitrophenyl)-(1,2,4,5/3)-1,2:4,5-dianhydro-cyclohexan-1,2,3,4,5-pentol (100a)

5.0 g (18 mmol) **98a** werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und mit 5.6 g (30 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach 24 h bei 20 °C wird die Lösung mit 30 ml einer gesättigten Na₂CO₃-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Das kristallin anfallende Produkt erhält man durch Rekristallisation aus Trichloräthylen analysenrein.

Ausb. 5.1 g (97 %), hellgelbe Kristalle.

Schmp. 280 °C.

Analyse: C₁₂H₁₀N₂O₇ (294.2) Ber. C 48.98 H 3.42 N 9.52

Gef. C 48.88 H 3.37 N 9.31

IR (KBr): 3080, 3060, 3040, 1600, 1530, 1420, 1355, 1280, 1160, 1080, 1010, 780, 740 cm⁻¹.

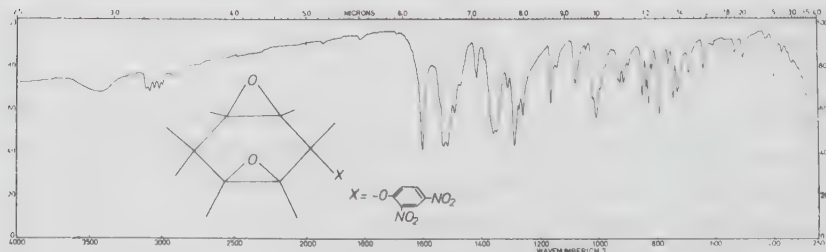


Abb. 135. IR-Spektrum von 100a.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 60 MHz): $\tau = 1.66$ (d, 3'-H, $J = 2$ Hz), 1.90 (dd, 5'-H, $J = 2, 8$ Hz), 2.40 (d, 6'-H, $J = 8$ Hz), 4.66 (m, 3-H), 6.93 (m, 1(2,4,5)-H), 7.55 (m, 6x(6n)-H).

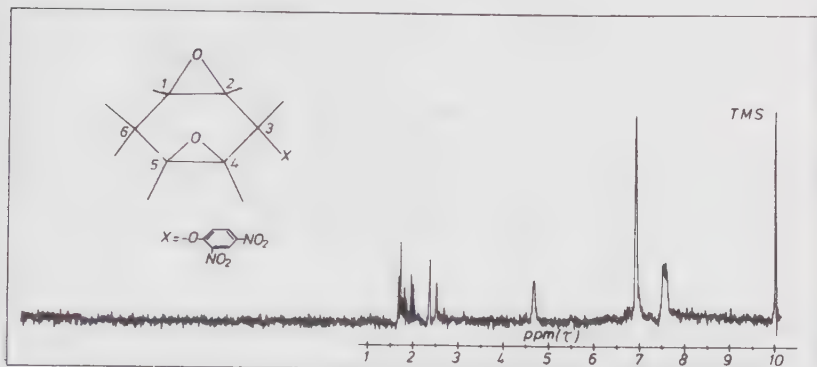


Abb. 136. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz) von 100a in DMSO-d_6 .

4.69. 3-O-(4-Nitrophenyl)-(1,2,4,5/3)-1,2:4,5-dianhydro-cyclohexan-1,2,3,4,5-pentol (100b)

8.0 g (34.3 mmol) **98b** werden in 50 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und mit 6.8 g (37 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach 48 h bei 20 °C wird die Lösung mit 20 ml einer gesättigten Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Durch Umkristallisation des kristallin anfallenden Rückstandes aus Methanol erhält man farblose Kristalle.

Ausb. 8.7 g (98 %).

Schmp. 213 °C.

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (249.2) Ber. C 57.83 H 4.44 N 5.61
Gef. C 57.68 H 4.39 N 5.72

IR (KBr): 3080, 3040, 3020, 1600, 1530, 1420, 1350, 1070, 1010, 940, 920, 850, 790, 740, 720 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\tau = 1.71$ (m, 3'(5')-H), 2.56 (m, 2'(6')-H),

4.55 (m, 3-H), 6.75 (m, 1(2,4,5)-H), 7.35 (AB, 6n-H, $J = 17.5$ Hz), 7.55 (AB, 6x-H, $J = 17.5$ Hz).

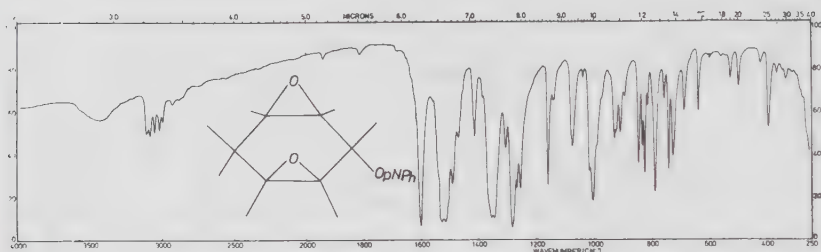


Abb. 137. IR-Spektrum von 100b.

4.70. 3-O-(4-Nitrophenyl)-(1,2,3/4,5)-1,2:4,5-dianhydro-cyclohexan-1,2,3,4,5-pentol (109)

2.0 g (8.6 mmol) 4-Nitrophenolat **99b** werden in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und mit 2.3 g (12 mmol) m -Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach 72 h bei 20 °C wird die Lösung mit 15 ml einer gesättigten Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Durch Umkristallisation des kristallin anfallenden Rückstandes aus Methanol erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 191 °C.

Ausb. 2.0 g (96 %).

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (249.2) Ber. C 57.83 H 4.44 N 5.61
Gef. C 57.61 H 4.34 N 5.45

IR (KBr): 3020, 2940, 1595, 1500, 1415, 1345, 1300, 1250, 1180, 1170, 1110, 1040, 940, 900, 860, 850, 810, 750, 640 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\tau = 1.78$ (m, 3'(5')-H), 2.80 (m, 2'(6')-H), 5.08 (sd, 3-H, $J = 2.5$ Hz), 6.48 - 7.05 (m, 1(2,4,5)-H), 7.48 (AB, 6n-H), 7.69 (AB, 6x-H).

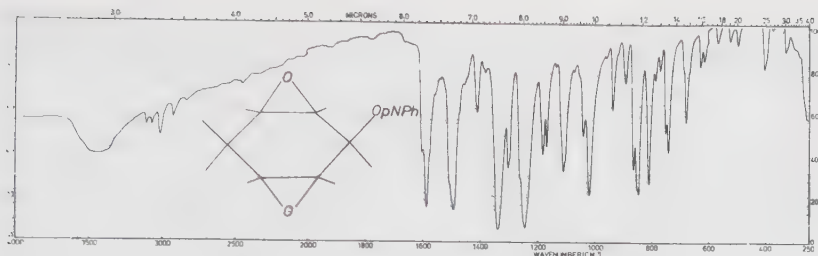


Abb. 138. IR-Spektrum von 109.

4.71. (1,2,4,5/3)-1,2:4,5-Dianhydro-3-brom-cyclohexan-1,2,4,5-tetrol (**104**)

6.3 g (30 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid werden bei 0 °C mit 1.2 g (30 mmol) 85proz. H_2O_2 10 min gerührt, anschließend in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen und zur Pufferung mit einem Überschuß (ca. 4.0 g) an trockenem Na_2HPO_4 versetzt. Unter Rühren gibt man 4.4 g (25 mmol) des Isomerengemisches von **92** und **93** zu. Laut DC-Kontrolle ist die Reaktion nach 5 h Rühren bei 20 °C vollständig. Man schüttelt die Reaktionslösung mit 30 ml H_2O aus, trocknet die organische Phase über MgSO_4 und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Durch Rekristallisation des festen Rückstandes aus Methanol können 3.7 g (80 %) **104** vom Schmp. 110 °C rein erhalten werden (farblose Kristalle). Das Aufarbeiten der Mutterlauge liefert 0.84 g (18 %) **105** (Schmp. 142 °C).

Analyse: $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrO}_2$ (191.0) Ber. C 37.72 H 3.69 Br 41.83
Gef. C 37.60 H 3.77 Br 41.68

IR (KBr): 3020, 2960 (CH), 1430, 1340, 1250, 1010, 900, 800, 750, 700 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): τ = 5.21 (sd, 3-H, J = 1.5 Hz), 6.59 (dd, 2(4)-H, J = 4.0, 1.5 Hz), 6.80 (m, 1(5)-H), 7.21 (d, 6n-H, J = 17.5 Hz), 7.65 (dt, 6x-H, J = 17.5, 3.0 Hz).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 180 MHz): τ = 5.21 (m, 3-H), 6.59 (m, 2(4)-H), 6.80 (m, 1(5)-H), 7.21 (m, 6n-H, J = 17.5 Hz), 7.65 (dt, 6x-H, J = 17.5, 3.0 Hz).

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 52.42$ (2(4)-C), 49.79 (1(5)-C), 41.19 (3-C), 22.78 (6-C).

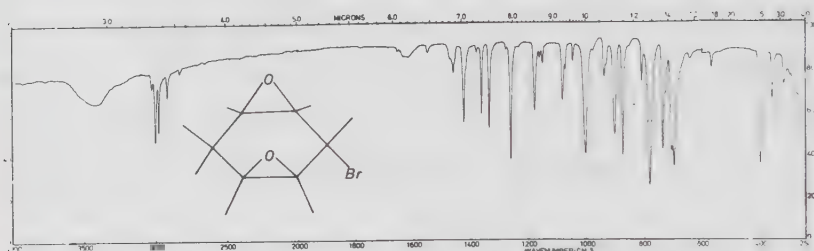


Abb. 139. IR-Spektrum von 104.

4.72. (1,2,3,4,5/0)-1,2:4,5-Dianhydro-3-brom-cyclohexan-1,2,4,5-tetrol (105)

3.0 g (17 mmol) Diepoxid **104** werden mit katalytischen Mengen (ca. 200 mg) Tetraethylammoniumbromid in 20 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und 5 h rückfließend erhitzt, wobei sich laut DC-Kontrolle ein Gleichgewichtsgemisch des *endo*- und *exo*-Isomers von ca. 9:1 einstellt. Zur Entfernung des Katalysators wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 10 ml H_2O ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über MgSO_4 und Abziehen des Lösungsmittels erhält man durch Kristallisation des Rückstandes aus Methanol 2.8 g des *endo*-Isomers **105** rein.

Ausb. mit zurückgewonnenem *exo*-Isomer quantitativ.

Schmp. 142°C , farblose, lange Nadeln.

IR (KBr): 3020, 2960 (CH), 1430, 1340, 1250, 1000, 900, 800, 750 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , 270 MHz): $\tau = 5.27$ (t, 3-H, $J = 3.0$ Hz), 6.58 (m, 2(4)-H), 6.64 (m, 1(5)-H), 7.20 (dt, 6n-H, $J = 17.5, 1.5$ Hz), 7.72 (dt, 6x-H, $J = 17.5, 3.0$ Hz).

^1H -NMR (CDCl_3 , 180 MHz): $\tau = 5.27$ (t, 3-H, $J = 3.0$ Hz), 6.58 (m, 2(4)-H), 6.64 (m, 1(5)-H), 7.20 (m, 6n-H, $J = 17.5$ Hz), 7.72 (dt, 6x-H, $J = 17.5, 3.0$ Hz).

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 56.40$ (2(4)-H), 53.50 (1(5)-C), 45.72 (3-C), 22.71 (6-C).

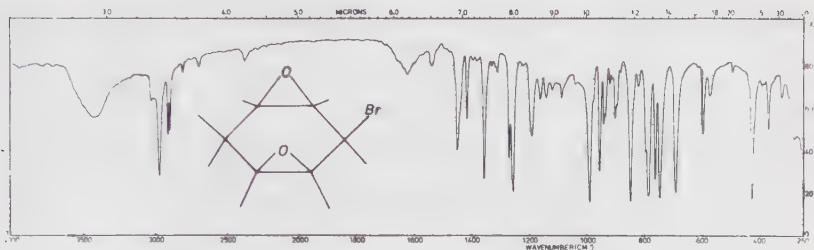


Abb. 140. IR-Spektrum von 105.

4.73. (1,2,4,5/3)-1,2:4,5-Dianhydro-3-chlor-cyclohexan-1,2,4,5-tetrol (111)

6.30 g (30 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid werden bei 0 °C mit 1.2 g (30 mmol) 85proz. H_2O_2 20 min gerührt; anschließend wird in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen und zur Pufferung unter Eiskühlung mit einem Überschuß an trockenem Na_2HPO_4 (ca. 4 g) versetzt. Nach 30 min gibt man 3.25 g (25 mmol) Monochlorid **94** zu und rührt 3 h. Man versetzt mit 20 ml Wasser, trocknet die organische Phase über MgSO_4 und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Durch Kristallisation aus Methanol erhält man farblose Kristalle.

Ausb. 3.50 g (95 %).

Schmp. 81 °C.

Analyse:	$\text{C}_6\text{H}_7\text{ClO}_2$ (146.5)	Ber.	C 49.17	H 4.81	Cl 24.18
		Gef.	C 49.05	H 4.80	Cl 24.06

IR (KBr): 3010, 2970, 2925 (CH), 1470, 1430, 1360, 1340, 1260, 1000, 920, 870, 780, 760, 730 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , 180 MHz): $\tau = 5.24$ (m, 3-H), 6.70 (m, 2(4)-H), 6.82 (m, 1(5)-H), 7.20 (m, 6n-H, $J = 17.0$ Hz), 7.64 (6x-H, $J = 17.0, 3.0$ Hz).

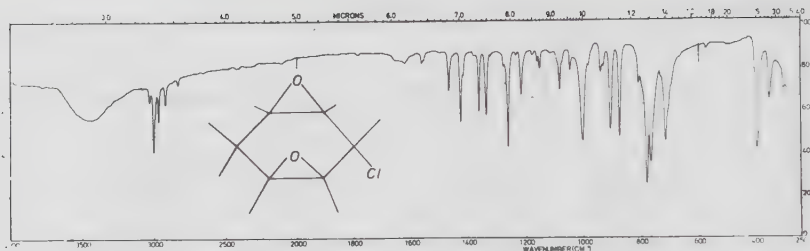


Abb. 141. IR-Spektrum von 111.

4.74. (1,2,3,4,5/0)-1,2:4,5-Dianhydro-3-chlor-cyclohexan-1,2,4,5-tetrol (**112**)

2.0 g (13.6 mmol) Diepoxid **111** werden in 20 ml absol. Acetonitril gelöst und mit katalytischen Mengen (200 mg) Tetrapropylammonium-chlorid versetzt. Die Lösung wird rückfließend erhitzt. Nach 48 h hat sich laut DC-Kontrolle ein Gleichgewichtsgemisch des *endo*- und *exo*-Isomers von ca. 9:1 eingestellt. Die Lösung wird mit 20 ml Methylenchlorid versetzt und zur Entfernung des Katalysators mit 20 ml H₂O ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man durch Kristallisation aus Methanol das *endo*-Isomer rein in Form von farblosen Kristallen.

Ausb. mit zurückgewonnenem *exo*-Isomer quantitativ.

Schmp. 145 °C.

112 wurde auch durch Epoxidation von **95** gewonnen (s. Darstellung von **111**).

Analyse:	C ₆ H ₇ ClO ₂ (146.5)	Ber.	C 49.17	H 4.81	Cl 24.18
		Gef.	C 49.20	H 4.60	Cl 23.90

IR (KBr): 3010, 2970, 2940, 2930 (CH), 1455, 1420, 1360, 1260, 1240, 1180, 980, 850, 780, 690 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 180 MHz): τ = 5.32 (t, 3-H, J = 3 Hz), 6.65 (m, 1(2,4,5)-H), 7.21 (m, 6n-H, J = 17.0 Hz), 7.79 (dt, 6x-H, J = 17.0, 3.0 Hz).

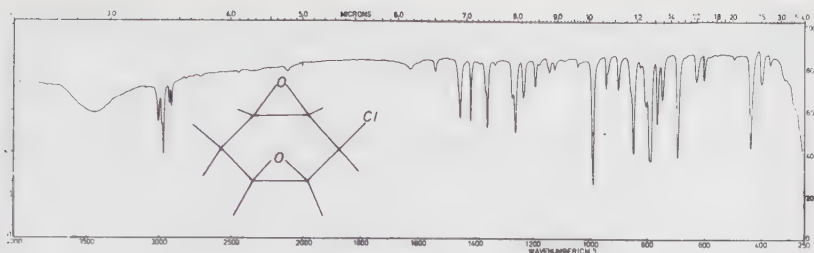


Abb. 142. IR-Spektrum von 112.

4.75. 3-O-Acetyl-(1,2,4,5/3)-1,2:4,5-dianhydro-cyclohexan-1,2,3,4,5-pentol (100c)

3.0 g (17 mmol) Bromid 105 und 2.7 g (20 mmol) im Hochvakuum bei 80 °C getrocknetes Tetramethylammoniumacetat werden in 20 ml wasserfreiem Aceton aufgenommen und 48 h bei 20 °C gerührt. Man filtriert vom anfallenden Tetramethylammoniumbromid ab und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Zur Entfernung noch vorhandener Spuren Tetramethylammoniumbromid wird der Rückstand in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 10 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und Abziehen des Lösungsmittels kristallisiert man den festen Rückstand aus Methanol um.

Ausb. 2.5 g (97 %), farblose Kristalle.

Schmp. 91 °C.

Analyse: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4$ (170.1) Ber. C 56.46 H 5.92
Gef. C 56.57 H 6.17

IR (KBr): 3010, 2940 (CH), 1730 (-CO-O-), 1370, 1240, 1040, 1020, 870, 790, 730, 530 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): τ = 4.46 (m, 3-H), 6.86 (m, 1(2,4,5)-H), 7.25 (AB, 6n-H, J = 17.0 Hz), 7.68 (AB, 6x-H, J = 17.0 Hz), 7.84 (s, COCH_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): τ = 4.46 (m, 3-H, J = 1.5 Hz), 6.86 (m, 1(5)-H), 6.93 (dd, 2(4)-H, J = 4.0, 1.5 Hz), 7.25 (bd, 6n-H, J = 17.3 Hz), 7.68 (dt, 6x-H, J = 17.3, 3.0 Hz), 7.84 (s, COCH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 169.70$ (C=O), 63.26 (3-C), 49.99 (2(4)-C), 49.54 (1(5)-C), 22.76 (6-C), 20.82 (CH_3).

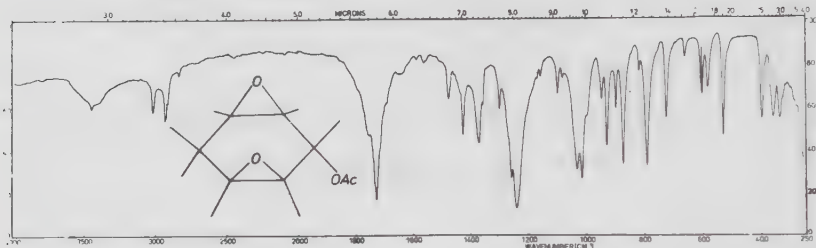


Abb. 143. IR-Spektrum von 100c.

4.76. 3-O-Acetyl-(1,2,3,4,5/0)-1,2:4,5-dianhydro-cyclohexan-1,2,3,4,5-pentol (101c)

6.0 g (34 mmol) Bromid 104 und 5.4 g (40 mmol) im Hochvakuum bei 80°C getrocknetes Tetramethylammoniumacetat werden in 40 ml wasserfreiem Aceton aufgenommen und 3 h unter Rühren rückfließend erhitzt. Anfallendes Tetramethylammoniumbromid wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Zur Entfernung noch vorhandener Spuren Tetramethylammoniumbromid wird der Rückstand in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 15 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und Abziehen des Lösungsmittels rekristallisiert man den festen Rückstand aus Methanol um

Ausb. 5.0 g (97 %), farblose Kristalle.

Schmp. 88°C .

Analyse: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4$ (170.1) Ber. C 56.46 H 5.92
Gef. C 56.33 H 5.99

IR (KBr): 3020, 2960, 2920 (CH), 1730 (-CO-O-), 1370, 1250, 1040, 950, 880, 850, 730, 680, 450 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , 60 MHz): $\tau = 4.43$ (m, 3-H), 6.70 (m, 1(2,4,5)-H), 7.26 (AB, 6 -H, $J = 17.0$ Hz), 7.80 (s, COCH_3), 7.82 (AB, 6x-H, $J = 17.0$ Hz).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 Hz): $\tau = 4.43$ (m, 3-H), 6.70 (m, 1(2,4,5)-H), 7.26 (bd, 6 α -H, $J = 17.3$ Hz), 7.80 (COCH_3), 7.82 (dt, 6 α -H, $J = 17.3$, 3.0 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 170.84$ (C=O), 67.98 (3-C), 53.07 (2(4)-C), 50.73 (1(5)-C), 22.66 (6-C), 20.97 (CH_3).

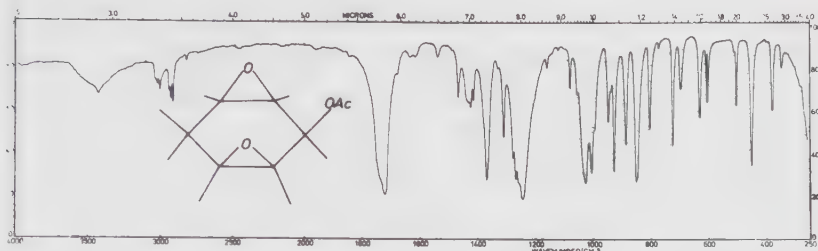


Abb. 144. IR-Spektrum von 101c.

4.77. 3-O-Formyl-(1,2,4,5/3)-1,2:4,5-dianhydro-cyclohexan-1,2,3,4,5-pentol (100d)

3.0 g (17 mmol) Diepoximonobromid **105** und 2.4 g (20 mmol) Tetramethylammoniumformiat werden in 30 ml wasserfreiem Aceton aufgenommen und 36 h bei 20 °C kräftig gerührt. Man filtriert vom anfallenden Tetramethylammoniumbromid ab und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Der feste Rückstand wird in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und zur Entfernung von Resten Tetramethylammoniumbromid mit 20 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Durch Umkristallisation aus Methanol erhält man farblose Kristalle.

Ausb. 2.2 g (91 %).

Schmp. 82 °C.

Analyse:	$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_4$ (156.1)	Ber.	C 53.84	H 5.16
		Gef.	C 53.62	H 5.12

IR (KBr): 3005, 2960 (CH), 1720 (-CO-O-), 1470, 1420, 1370, 1255, 1180, 1160, 1140, 1010, 940, 910, 800, 630 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\tau = 1.85$ (d, OOCH , $J = 1.5$ Hz), 4.33 (m, 3-H), 6.85 (m, 1(2,4,5)-H), 7.20 (AB, 6n-H, $J = 17.5$ Hz), 7.63 (AB, 6x-H, $J = 17.5$ Hz).

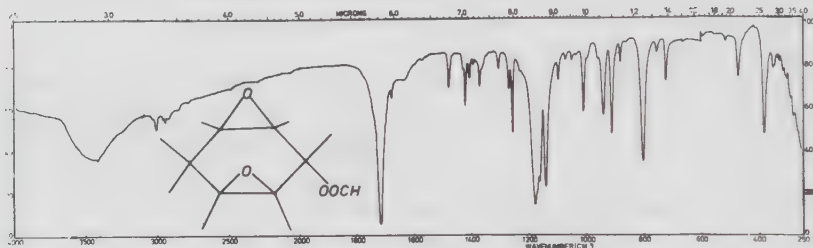


Abb. 145. IR-Spektrum von 100d.

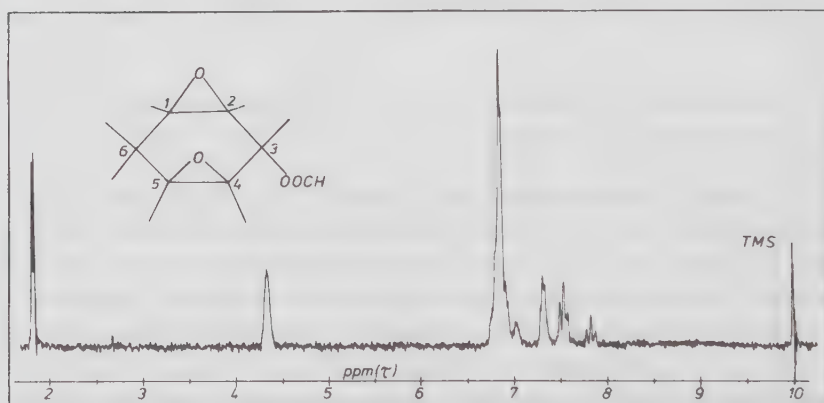


Abb. 146. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz) von 100d in CDCl_3 .

4.78. 3-O-Formyl-(1,2,3,4,5/O)-1,2:4,5-dianhydro-cyclohexan-1,2,3,4,5-pentol (101d)

3.0 g (17 mmol) Diepoximonobromid **104** und 2.4 g (20 mmol) Tetramethylammoniumformiat werden in 20 ml wasserfreiem Aceton aufgenommen und 36 h bei 20 °C kräftig gerührt. Man filtriert vom anfallenden Tetramethylammoniumbromid ab und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Zur Entfernung noch vorhandener Spuren Tetramethylammoniumbromid wird der Rückstand in 20 ml Me-

thylenchlorid aufgenommen und mit 10 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausb. 2.4 g (98 %).

Schmp. 74 °C.

Analyse: $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_4$ (156.1) Ber. C 53.84 H 5.16

Gef. C 53.81 H 4.92

IR (KBr): 3010, 1715 ($-\text{CO}-\text{O}-$), 1470, 1420, 1370, 1310, 1260, 1160, 1070, 1005, 960, 940, 845, 720, 670, 470 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , 60 MHz): $\tau = 1.75$ (d, OOCH , $J = 1.5$ Hz), 4.30 (m, 3-H), 6.66 (m, 1(2,4,5)-H), 7.25 (AB, 6 α -H, $J = 17.5$ Hz), 7.68 (AB, 6 α -H, $J = 17.5$ Hz).

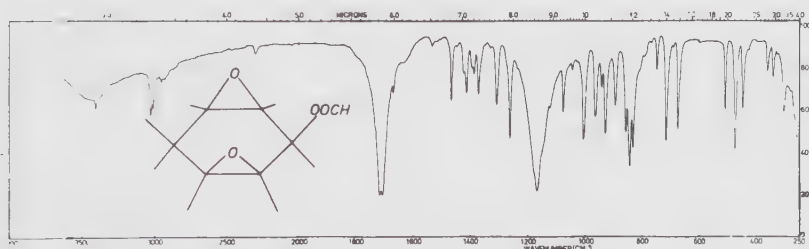


Abb. 147. IR-Spektrum von 101d.

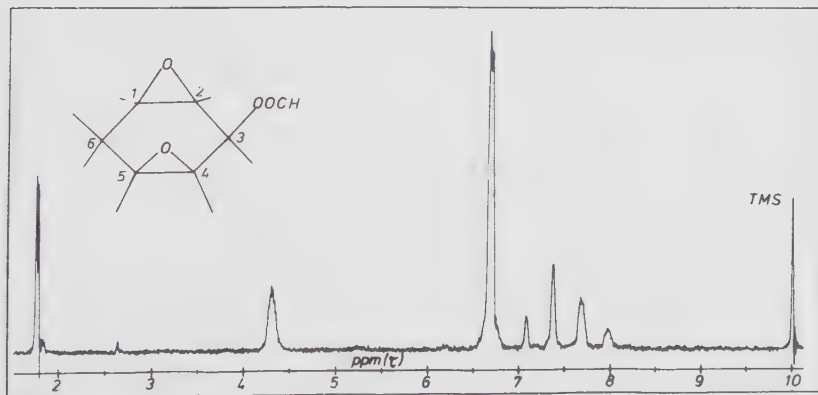


Abb. 148. ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 101d in CDCl_3 .

4.79. (1,2,4,5/3)-1,2:4,5-Dianhydro-cyclohexan-1,2,3,4,5-pentol
(100e)

5.0 g (29.4 mmol) Monoacetat **100c** werden in 20 ml Methanol gelöst. Man leitet 10 min gasförmiges Ammoniak ein und läßt die Lösung bei Raumtemperatur stehen. Laut DC-Kontrolle ist die Verseifung nach 5 h bei 20 °C vollständig. Man zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab; es hinterbleiben farblose Kristalle, die durch Umkristallisation aus Methylacetat analysenrein erhalten werden.

Ausb. 3.7 g (99 %).

Schmp. 82 - 84 °C.

Analyse: $C_6H_8O_3$ (128.1) Ber. C 56.24 H 6.29
Gef. C 56.44 H 6.11

IR (KBr): 3500 - 3400 (OH), 3000, 2950 (CH), 1540, 1360, 1270, 1060, 1000, 850, 730, 680 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3/D_2O$, 60 MHz): τ = 5.44 (m, 3-H), 6.86 (m, 1(2,4,5)-H), 7.35 (AB, 6n-H, J = 17.0 Hz), 7.65 (AB, 6x-H, J = 17.0 Hz).

1H -NMR ($CDCl_3$, 180 MHz): τ = 5.42 (m, 3-H), 6.82 (m, 1(2,4,5)-H), 6.92 (d, OH, J = 4.0 Hz), 7.35 (m, 6n-H, J = 17.0 Hz), 7.65 (dt, 6x-H, J = 17.0, 3.0 Hz).

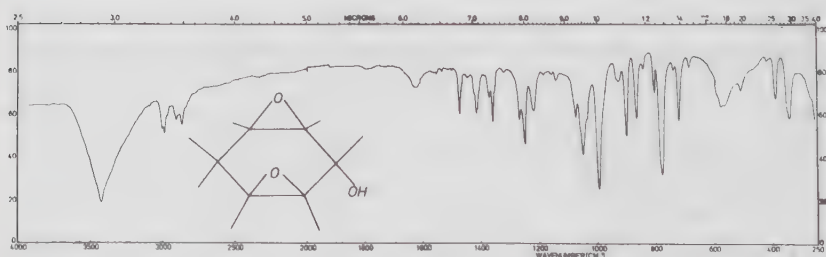


Abb. 149. IR-Spektrum von 100e.

4.80. (1,2,3,4,5/0)-1,2:4,5-Dianhydro-cyclohexan-1,2,3,4,5-pentol
(101e)

2.5 g (14.7 mmol) Monoacetat **101c** werden in 20 ml Methanol gelöst. Man leitet 10 min gasförmiges Ammoniak ein und läßt die Lösung bei

Raumtemperatur stehen. Laut DC-Kontrolle ist die Verseifung nach 5 h bei 20 °C vollständig. Man zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab; es hinterbleiben farblose Kristalle, die durch Umkristallisation aus Methylacetat analysenrein erhalten werden.

Ausb. 1.8 g (94 %).

Schmp. 127 °C.

Analyse: $C_6H_8O_3$ (128.1) Ber. C 56.24 H 6.29

Gef. C 56.21 H 6.27

IR (KBr): 3600 - 3300 (OH), 3000, 2910 (CH), 1530, 1440, 1360, 1270, 1000, 930, 850, 730, 680 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3/D_2O$, 60 MHz): τ = 5.68 (m, 3-H), 6.67 (m, 1(2,4,5)-H), 7.38 (AB, 6 α -H, J = 17.0 Hz), 7.90 (AB, 6 α -H, J = 17.0 Hz).

1H -NMR ($CDCl_3$, 180 MHz): τ = 5.68 (m, 3-H, J = 8.0 Hz), 6.67 (m, 1(2,4,5)-H), 7.16 (d, OH, J = 8.0 Hz), 7.38 (d, 6 α -H, J = 17.0 Hz), 7.90 (dt, 6 α -H, J = 17.0, 3.0 Hz).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 65.00 (3-C), 54.52 (2(4)-C), 53.52 (1(5)-C), 22.01 (6-C).

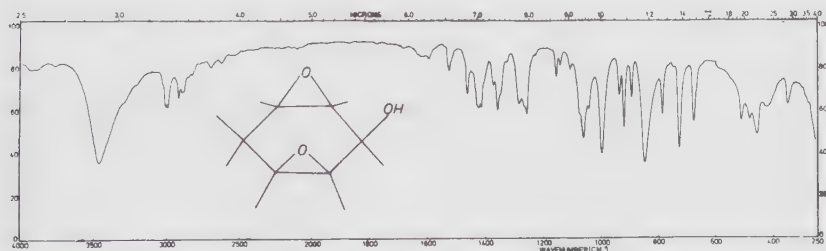


Abb. 150. IR-Spektrum von 101e.

4.81. 1,2,3-Tri-O-acetyl-(1,3/2,4,6)-4,6-azo-cyclohexan-1,2,3-triol (113b)

2.6 g (20 mmol) 100e werden in 10 ml Wasser aufgenommen und mit 2.4 g (40 mmol) 80proz. Hydrazinmonohydrat versetzt. Die Lösung wird 2 h rückfließend erhitzt. Man zieht das Lösungsmittel und

überschüssiges Hydrazin im Hochvakuum ab, nimmt den Rückstand in 20 ml Methanol auf und versetzt unter Rühren mit 5.4 g (75 mmol) Quecksilberoxid. Nach 1/2 h Rühren bei 20 °C filtrierte man vom anfallenden Quecksilber ab und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird sofort in 20 ml wasserfreiem Pyridin aufgenommen und mit 10 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 72 h bei 20 °C wird die Lösung mit 50 ml Chloroform versetzt. Man schüttelt zuerst mit 50 ml verd. H₂SO₄ und anschließend mit 50 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung aus. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ zieht man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Durch Umkristallisation des Rückstands aus Methanol erhält man farblose Kristalle.

Ausb. 4.8 g (85 %).

Schmp. 141 °C.

Analyse:	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₆ (284.3)	Ber.	C 50.60	H 5.71	N 9.84
		Gef.	C 50.56	H 5.87	N 9.90

IR (KBr): 1750, 1740 (-CO-O-), 1365, 1260 - 1200, 1070, 1060, 1040, 980, 910 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 180 MHz): τ = 4.85 (dd, 1(3)-H, J = 2.0, 4.0 Hz), 5.10 (t, 2-H, J = 4.0 Hz), 5.30 (m, 4(6)-H), 7.80 (d, 5α-H, J = 9.0 Hz), 7.91 (s, COCH₃), 8.02 (s, COCH₃), 8.52 (dt, 5e-H, J = 9.0, 3.0 Hz).

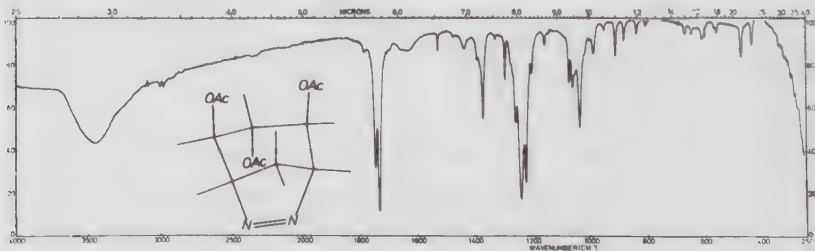


Abb. 151. IR-Spektrum von 113b.

4.82. 1,2,3-Tri-O-acetyl-(1,2,3/4,6)-4,6-azo-cyclohexan-1,2,3-triol (**114b**)

1.3 g (10 mmol) **101e** werden in 10 ml Wasser aufgenommen und mit 1.2 g (20 mmol) 80proz. Hydrazinmonohydrat versetzt. Die Lösung wird 2 h rückfließend erhitzt. Danach zieht man Lösungsmittel und überschüssiges Hydrazin im Hochvakuum ab. Der Rückstand wird in 20 ml Methanol aufgenommen und unter Rühren mit 2.7 g (13 mmol) Quecksilberoxid versetzt. Nach 1/2 h Rühren bei 20 °C filtriert man vom anfallenden Quecksilber ab und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird sofort in 10 ml wasserfreiem Pyridin aufgenommen und mit 5 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 72 h bei 20 °C wird die Lösung mit 40 ml Chloroform versetzt. Man schüttelt zuerst mit 50 ml verd. H_2SO_4 und anschließend mit 50 ml gesättigter Na_2CO_3 -Lösung aus. Nach dem Trocknen der organischen Phase über $MgSO_4$ zieht man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Durch Umkristallisation des Rückstandes aus Methanol erhält man farblose Kristalle.

Ausb. 2.5 g (87 %).

Schmp. 129 °C.

Analyse: $C_{12}H_{16}N_2O_6$ (294.3) Ber. C 50.60 H 5.71 N 9.84
Gef. C 50.55 H 5.90 N 9.89

IR (KBr): 3000, 2990 (CH), 1750, 1740 (-CO-O-), 1540 (-N=N-), 1360, 1290 - 1200, 1070, 1055, 1040, 905, 870, 840, 470, 440 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$, 180 MHz): τ = 4.53 - 4.73 (m, 1(3,4,6)-H), 5.54 (t, 2-H, J = 3.0 Hz), 7.50 (d, 5a-H, J = 9.0 Hz), 7.89 (s, COCH₃), 8.10 (COCH₃), 8.52 (dt, 5e-H, J = 9.0, 3.0 Hz).

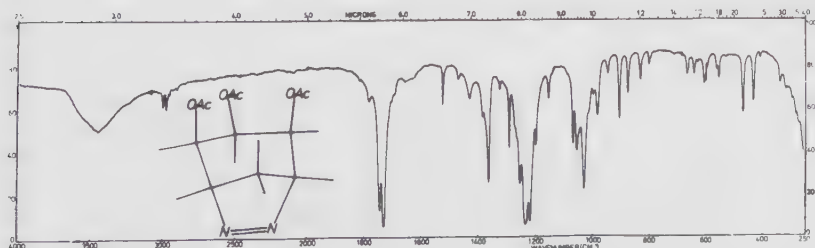


Abb. 152. IR-Spektrum von **114b**.

4.83. 4,6-Diacetamido-1,2,3-tri-O-acetyl-(1,3/2,4,6)-cyclohexan-1,2,3-triol (Pentaacetyl-2-desoxistreptamin, 4b)

4.83.1. 3.5 g (23.4 mmol) **100e** werden in 10 ml Wasser aufgenommen und mit 1.25 g 80proz. wäßrigem Hydrazinmonohydrat versetzt. Die Lösung wird 2 h rückfließend erhitzt. Nach Zusatz von frisch bereitetem *Raney*-Nickel (aus 1.0 g Legierung) wird bei 10 atm H₂ hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, reinigt mit Aktivkohle und zieht das Wasser möglichst vollständig am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird in 20 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und 20 g Essigsäureanhydrid zugegeben. Nach 20 min Erhitzen unter Rückfluß wird das Pyridin und überschüssiges Essigsäureanhydrid abgezogen, der braune Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen und mit Aktivkohle gereinigt. Die klare Lösung wird zur Trockene eingengt und der feste Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausb. 7.4 g (85 %), farblose Kristalle.

Schmp. 336 °C.

4.83.2. Eine Lösung von 2.5 g (10 mmol) **100a** in 20 ml Methanol wird unter Rühren mit 5 ml 80proz. wäßrigem Hydrazinhydratmonohydrat versetzt. Nach Abfiltrieren der augenblicklich ausfallenden tiefroten Kristalle (Dinitrophenylhydrazin) erhitzt man das Filtrat 3 h rückfließend. Nach Erkalten wird mit frisch bereitetem *Raney*-Nickel unter 10 atm Wasserstoff 3 h bei 20 °C hydriert. Man saugt vom Katalysator ab und engt das Filtrat zur Trockene ein. Der ölige Rückstand wird in 20 ml Pyridin/Essigsäureanhydrid (2:1) aufgenommen und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Man zieht das Lösungsmittel ab, nimmt den braunen Rückstand in 20 ml Methanol auf und reinigt über Aktivkohle. Beim Abkühlen auf -40 °C fallen farblose Kristalle vom Schmp. 336 °C aus.

Ausb. 2.7 g (75 %).

Analyse: C₁₆H₂₄N₂O₈ (372.4) Ber. C 51.60 H 6.50 N 7.53
Gef. C 51.49 H 6.39 N 7.51

IR (KBr): 3600 - 3100 (NH), 2940 (CH), 1750 (-CO-O-), 1650, 1550 (-CO-NH-), 1370, 1250, 1230, 1040 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz): τ = 2.21 (d, N-H, J = 9 Hz), 4.93 (t, 3-H, J = 10 Hz), 5.14 (t, 2(4)-H, J = 10 Hz), 5.94 (dt,

1(5)-H, $J = 10$, 4.5 Hz), 8.10 (O-COCH₃), 8.26 (s, N-COCH₃), 8.10 - 8.30 (m, 6 α (6 e)-H).

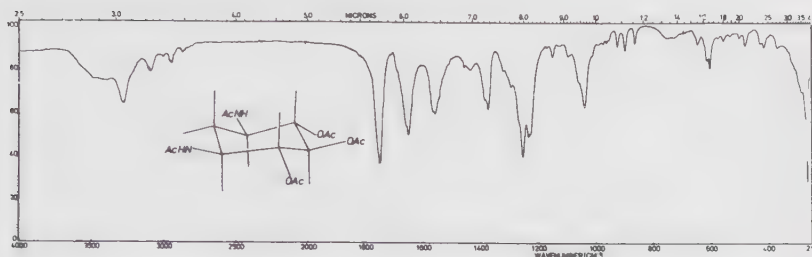


Abb. 153. IR-Spektrum von 4b.

4.84. 4,6-Diacetamido-1,2,3-tri-O-acetyl-(1,2,3/4,6)-cyclohexan-1,2,3-triol (106b)

2.0 g (15.6 mmol) 101e werden in 15 ml Wasser gelöst, mit 5 ml 80proz. wäßrigem Hydrazinhydrat versetzt und 2 h rückfließend erhitzt. Danach wird mit frisch vorbereitetem *Raney*-Nickel unter 10 atm Wasserstoff 3 h hydriert. Nach dem Abfiltrieren vom *Raney*-Nickel und Abziehen des Lösungsmittels im Hochvakuum wird der ölige Rückstand in 15 ml Pyridin/Acetanhydrid (2:1) aufgenommen und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Man zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab, nimmt den braunen Rückstand in 20 ml Methanol auf und reinigt über Aktivkohle. Beim Abkühlen auf -40 °C fallen feine farblose Kristalle vom Schmp. 290 °C aus.

Ausb. 5.0 g (87 %).

Analyse: C₁₆H₂₄N₂O₈ (372.4) Ber. C 51.60 H 6.50 N 7.53
Gef. C 51.49 H 6.39 N 7.51

IR (KBr): 3600 - 3100 (NH), 2960, 2940 (CH), 1750 (-CO-O-), 1670, 1640, 1570 (-CO-NH-), 1440, 1370, 1320, 1240, 1220, 1080, 1040, 940, 900, 830 cm⁻¹.

¹H-NMR (D₂O, 180 MHz): $\tau = 4.43$ (t, 2-H, $J = 2.5$ Hz), 5.03 (dd, 1(3)-H, $J = 8$, 2.5 Hz), 5.61 (m, 4(6)-H), 7.74 (s, O-COCH₃), 7.83 (dt, 5 e -H, $J = 3$, 12 Hz), 7.95 (s, O-COCH₃), 8.08 (N-COCH₃), 8.40 (q, 5 α -H, $J = 12$, 8.0 Hz).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ = 169.84 (C=O an 2-C), 169.74 (C=O an 1(3)-C), 168.95 (C=O an 4(6)-C), 71.00 (1(3)-C), 68.24 (3-C), 44.61 (4(6)-C), 33.38 (5-C), 22.61 (CH_3 an 4(6)-C), 20.42 (CH_3 an 1(2,3)-C).

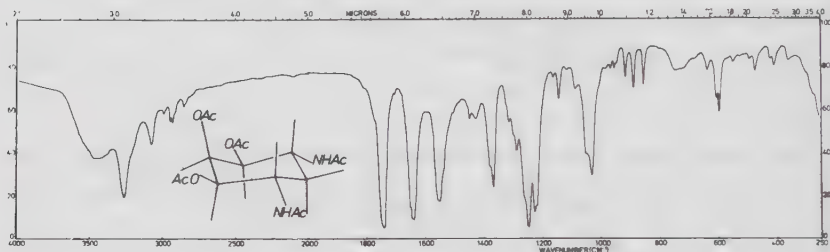


Abb. 154. IR-Spektrum von 106b.

4.85. D,L-N-Methyl-4,6-diacetamido-1,2,3-tri-O-acetyl-(1,3/2,4,6)-cyclohexan-1,2,3-triol (D,L-Pentaacetyl-hyosamin, 5b)

1.2 g (7.6 mmol) Diepoxid 100e und 0.46 g (10 mmol) N-Methylhydrazin werden in 10 ml Wasser gelöst und 5 h rückfließend erhitzt. Nach Zusatz von frisch bereitetem Raney-Nickel (aus ca. 0.5 g Legierung) wird bei 10 atm H_2 hydriert (5 h, 20 °C). Man saugt vom Katalysator ab und zieht das Wasser und überschüssiges N-Methylhydrazin im Vakuum vollständig ab. Der Rückstand wird in 10 ml Pyridin gelöst, mit 3 ml Essigsäureanhydrid versetzt und ca. 15 min rückfließend erhitzt. Die Lösung wird zur Trockene eingeeengt, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst und mit Aktivkohle gereinigt. Nach dem Abziehen des Wassers im Vakuum kristallisiert man den Rückstand aus Methanol um.

Ausb. 2.21 g (81 %).

Schmp. 203 °C.

Analyse:	$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8$ (386.4)	Ber.	C 52.84	H 6.78	N 7.24
		Gef.	C 52.78	H 6.81	N 7.15

IR (KBr): 3600 - 3100 (NH), 1740 (-CO-O-), 1640, 1580 (-CO-NH-), 1430, 1250, 1040 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 180 MHz): $\tau = 4.10$ und 4.23 (d, N-H, $J = 8.0$ Hz), 4.80 und 5.10 (t, 1(3)-H, $J = 8.0$ Hz), 4.90 und 5.10 (t, 2-H, $J = 8.0$ Hz), 5.83 und 6.10 (m, 4(6)-H), 7.21 und 7.30 (s, CH_3), $7.90 - 8.20$ (COCH_3).

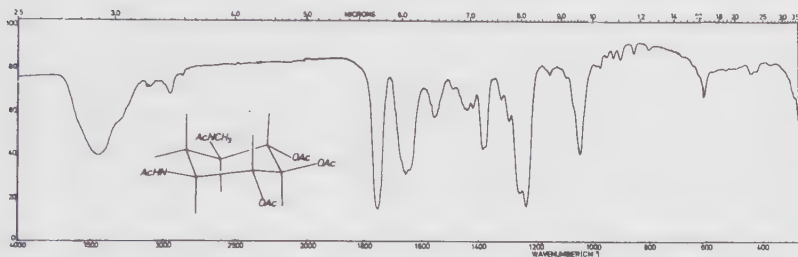


Abb. 155. IR-Spektrum von 5b.

4.86. 2,4,6-Triacetamido-1,3-di-O-acetyl-(1,3/2,4,6)-cyclohexan-1,3-diol (120)

5.0 g (26.1 mmol) Diepoximonobromid **105** werden in 30 ml Methanol gelöst und mit 10 ml wäßrigem 80proz. Hydrazinmonohydrat versetzt. Die Lösung wird 3 h unter Rückfluß erhitzt, danach mit ca. 2 g Natriumacetat gepuffert und mit frisch vorbereitetem Raney-Nickel 3 h unter 10 atm Wasserstoff hydriert. Man filtriert vom Raney-Nickel ab und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der ölige Rückstand wird in 20 ml absolutem Pyridin und 10 ml Acetanhydrid aufgenommen und 20 min rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in 20 ml Methanol aufgenommen und mit Aktivkohle gereinigt. Beim Abkühlen auf -40°C fallen farblose Kristalle vom Schmp. 345°C aus.

Ausb. 7.0 g (72 %).

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$ (371.4) Ber. C 51.74 H 6.78 N 11.31
Gef. C 51.72 H 6.57 N 11.22

IR (KBr): 3600 - 3100 (NH), 1740 ($-\text{CO}-\text{O}-$), 1640, 1580 ($-\text{CO}-\text{NH}-$), 1430, 1250, 1040, 930, 900, 650 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 180 MHz): $\tau = 5.05$ (t, 1(3)-H, $J = 10.0$ Hz), 5.69 (m, 2(4,6)-H), 7.98 (s, $\text{O}-\text{COCH}_3$), 8.03 (s, $\text{N}-\text{COCH}_3$), 8.42 (m, 5 α -H, $J = 10.0$ Hz).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O): δ = 170.0 (C=O an 1(3)-C), 169.3 (C=O an 2(4,6)-C), 70.4 (1(3)-C), 48.8 (2(4,6)-C), 33.0 (5-C), 22.5 (N-COCH $_3$), 20.6 (O-COCH $_3$).

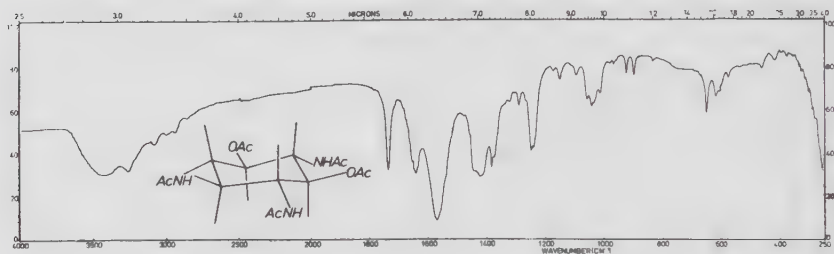


Abb. 156. IR-Spektrum von 120.

4.87. 2,4,6-Triacetamido-1,3-di-O-acetyl-(1,2,3/4,6)-cyclohexan-1,3-diol (122)

5.0 g (26.1 mmol) Diepoximonobromid **104** werden in 30 ml Methanol gelöst und mit 10 ml einer wäßrigen 80proz. Hydrazinmonohydrat-Lösung versetzt. Die Lösung wird 3 h unter Rückfluß erhitzt, danach mit ca. 2 g Natriumacetat gepuffert und mit frisch bereitetem Raney-Nickel 3 h unter 10 atm Wasserstoff hydriert. Man filtriert vom Raney-Nickel ab und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der ölige Rückstand wird in 20 ml absol. Pyridin und 10 ml Acetanhydrid aufgenommen und 20 min rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in 20 ml Methanol aufgenommen und mit Aktivkohle gereinigt. Beim Abkühlen auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ fallen farblose Kristalle aus.

Ausb. 6.6 g (68 %).

Schmp. $313\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$ (371.4) Ber. C 51.74 H 6.78 N 11.31
Gef. C 51.71 H 6.77 N 11.08

IR (KBr): 3600 - 3100 (NH), 1740 (-CO-O-), 1680, 1650, 1560 (-CO-NH-), 1370, 1250, 1230, 1070, 1040, 900 cm^{-1} .

^1H -NMR (D $_2$ O, 180 MHz): τ = 5.10 (dd, 1(3)-H, J = 10, 3.0 Hz), 5.38 (t, 2-H, J = 3.0 Hz), 5.70 (m, 4(6)-H), 7.90 (s,

N-COCH₃), 7.98 (s, O-COCH₃), 8.07 (s, N-COCH₃), 8.43 (m, 5 -H, $J = 9.5$ Hz).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): $\tau = 170.3$ (C=O an C-2), 169.6 (C=O an 4(6)-C), 168.8 (C=O an 1(3)-C), 71.4 (1(3)-C), 46.9 (2-C), 44.4 4(6)-C), 34.0 (5-C), 22.6 (N-COCH₃ an 4(6)-C), 22.3 (N-COCH₃ an C-2), 20.6 (O-COCH₃).

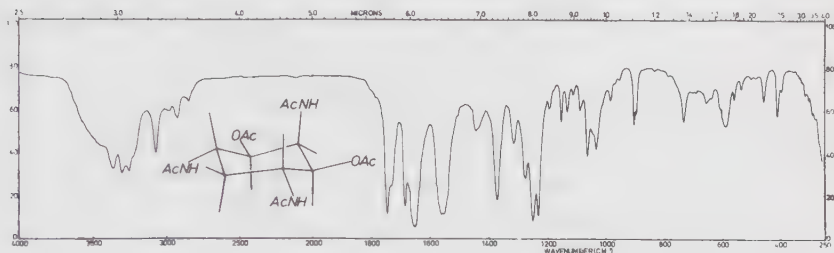


Abb. 157. IR-Spektrum von 122.

4.88. (1,3/2,4,6)-2,4,6-Triazido-cyclohexan-1,3-diol (123)

3.0 g (17 mmol) Diepoxid 105, 5.6 g (100 mmol) Natriumazid und 7.0 g (35 mmol) Magnesiumchlorid werden in 100 ml Methanol aufgenommen und unter Rühren 48 h rückfließend erhitzt. Man filtriert vom Unlöslichen ab und engt das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Hälfte ein, gibt 50 ml Wasser zu und schüttelt die Lösung 3-mal mit ca. 70 ml Ethylacetat aus. Nach Trocknen der organischen Phasen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel vorsichtig bei 20 °C Badtemperatur am Rotationsverdampfer abgezogen. Der ölige Rückstand wird sofort in 20 ml Chloroform aufgenommen; nach einiger Zeit fallen große farblose Kristalle aus.

Ausb. 3.50 g (93 %).

Schmp. 128 °C.

Analyse:	C ₆ H ₉ N ₉ O ₂ (239.2)	Ber.	C 30.12	H 3.79	N 52.70
		Gef.	C 29.98	H 3.69	

IR (KBr): 3600 - 3200 (OH), 2930 (CH), 2120 (N₃), 1380, 1330, 1260, 1050, 1020 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 180 MHz): $\tau = 5.30$ (m, OH), 6.22 (t, 2-H, $J = 10.0$ Hz), 6.49 (t, 1(3)-H, $J = 10.0$ Hz), 6.65 (m, 4(6)-H), 7.90 (dt, 5e-H, $J = 13.0, 3.0$ Hz), 8.74 (q, 5a-H, $J = 13.0, 10.0$ Hz).

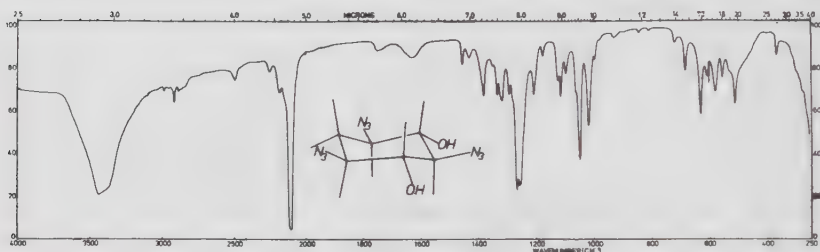


Abb. 158. IR-Spektrum von 123.

4.89. (1,2,3/4,6)-2,4,6-Triazido-cyclohexan-1,3-diol (124a)

1.5 g (8.5 mmol) Diepoxid **104**, 2.8 g (50 mmol) Natriumazid und 3.5 g (17.5 mmol) Magnesiumchlorid werden in 50 ml Methanol aufgenommen und unter Rühren 48 h rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung filtriert man vom Unlöslichen ab und engt das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Hälfte ein. Nach Zugabe von 50 ml Wasser schüttelt man die Lösung dreimal mit je 70 ml Ethylacetat aus. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel vorsichtig bei 20 °C Badtemperatur am Rotationsverdampfer abgezogen. Der ölige Rückstand wird sofort in 10 ml Chloroform aufgenommen; beim Abkühlen auf -20 °C fallen farblose Kristalle aus.

Ausb. 2.2 g (95 %).

Schmp. 110 °C.

Analyse: $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_9\text{O}_2$ (239.2) Ber. C 30.12 H 3.79 N 52.70
Gef. C 30.08 H 3.81 N 52.38

IR (KBr): 3600 - 3200 (OH), 2100 (N_3), 1350 - 1320, 1260, 1240, 1200, 1100, 1040 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$, 60 MHz): $\tau = 5.31$ (t, 2-H, $J = 3.0$ Hz), 5.86 - 6.50 (m, 1(3,4,6)-H), 7.80 (dt, 5e-H, $J = 13.0, 3.0$ Hz), 8.70 (m, 5a-H).



Abb. 159. IR-Spektrum von 124a.

4.90. 1,3-Di-O-*p*-toluolsulfonyl-(1,2,3/4,6)-2,4,6-triazido-cyclohexan-1,3-diol (124b)

2.0 g (8.36 mmol) Diol **124a** werden in 10 ml absol. Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit 4.7 g (25 mmol) Tosylchlorid versetzt. Nach 72 h Aufbewahren unter Lichtabschluß werden zur Zerstörung des überschüssigen Tosylchlorids ca. 3 ml Wasser unter Eiskühlung in die Reaktionslösung gegeben. Die Lösung wird in 20 ml verd. H_2SO_4 aufgenommen und mit 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen über $MgSO_4$ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.

Ausb. 4.4 g (97 %), farblose Kristalle.

Schmp. 138 °C.

Analyse:	$C_{20}H_{21}N_9O_6S_2$ (547.5)	Ber.	C 43.87	H 3.86
		Gef.	C 43.99	H 3.61
		Ber.	N 23.02	S 11.71
		Gef.	N 22.74	S 11.65

IR (KBr): 2110 (N_3), 1595, 1360, 1190, 1170, 1095, 1030, 970, 840, 670 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$, 180 MHz): τ = 2.21 (m, 2'(6')-H), 2.63 (m, 3'(5')-H), 5.40 (t, 2-H, J = 3.0 Hz), 5.74 (dd, 1(3)-H, J = 3.0, 10.0 Hz), 6.0 - 6.2 (m, 4(6)-H), 7.55 (s, Tos- CH_3), 7.75 (dt, 5e-H, J = 13.0, 3.0 Hz), 8.72 (q, 5a-H, J = 13.0, 10.0 Hz).

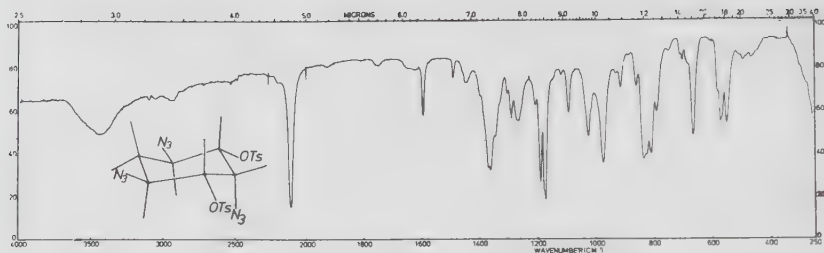


Abb. 160. IR-Spektrum von 124b.

4.91. Versuch zur Darstellung von *cis*-Pentaazido-cyclohexan (125)

2.19 g (4 mmol) Ditosylat 124b werden in 20 ml wasserfreiem HMPT gelöst und mit 0.97 g (15 mmol) NaN_3 versetzt. Die Lösung wird unter Rühren 36 h auf 100 °C erwärmt. Man verdünnt mit 100 ml Wasser und schüttelt mit 30 ml Methylenchlorid aus; die organische Phase wird zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Einengen der Lösung hinterbleibt quantitativ das Ausgangsprodukt. Nach einem weiteren Reaktionsversuch mit 150 °C Ölbadtemperatur und 12 h Reaktionszeit bleiben nach der Aufarbeitung nur undefinierbare Zersetzungsprodukte zurück.

4.92. 2-O-*p*-Nitrophenyl-(1,3/2,4,6)-4,6-diazo-cyclohexan-1,2,3-triol (128a) und 2-O-*p*-Nitrophenyl-(1,4/2,3,6)-3,6-diazo-cyclohexan-1,2,4-triol (129a)

4.0 g (16 mmol) Phenolat 100b werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 2.6 g (40 mmol) Natriumazid und 6.6 g (32 mmol) Magnesiumchlorid versetzt. Unter kräftigem Rühren wird die Lösung 72 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung vom Unlöslichen abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird in 30 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit ca. 50 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Auf präparativen DC-Platten mit Benzol/Essigester (4:1) werden die Isomere getrennt.

Gesamtausbeute: 4.91 g (91 %).

128a:

Ausb. 2.9 g (60 %), farblose Kristalle.

Schmp. 161 °C.

Analyse: $C_{12}H_{13}N_7O_5$ (335.3) Ber. C 42.98 H 3.90 N 29.24
Gef. C 42.70 H 3.66 N 28.52

IR (KBr): 3650 - 3100 (CH), 2100 (N_3), 1605, 1590, 1510, 1490, 1350, 1250, 1170, 1105, 1040, 850, 750 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$, 180 MHz): τ = 1.90 (m, 3'(5')-H), 2.80 (m, 2'(6')-H), 5.73 (t, 2-H, J = 10.0 Hz), 6.40 - 6.60 (m, 1(3,4,6)-H), 7.98 (dt, 5e-H, J = 13.0, 3.0 Hz), 8.70 (m, 5a-H, J = 13.0 Hz).

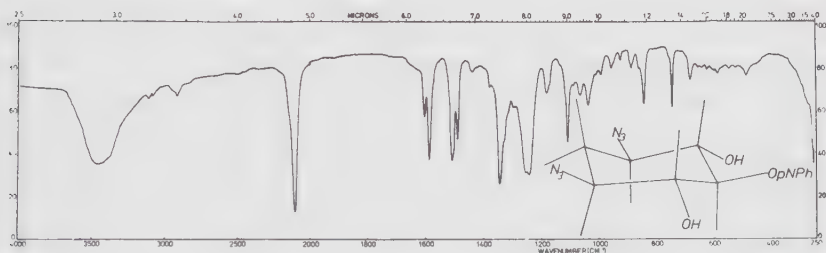


Abb. 161. IR-Spektrum von 128a.

129a:

Ausb. 1.9 g (40 %), farblose Kristalle.

Schmp. 149 °C.

Analyse: $C_{12}H_{13}N_7O_5$ (335.3) Ber. C 42.98 H 3.90 N 29.24
Gef. C 42.76 H 3.87 N 28.71

IR (KBr): 3600 - 3100 (OH), 2100 (N_3), 1605, 1585, 1510, 1490, 1355, 1250, 1170, 1105, 1040, 850, 750 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$, 180 MHz): τ = 1.88 (m, 3'(5')-H), 2.85 (m, 2'(6')-H), 5.20 (dd, 2-H, J = 10.0, 3.0 Hz), 5.85 - 6.40 (m, 1(3,4,6)-H), 8.05 (dt, 5e-H, J = 13.0, 3.0 Hz), 8.40 (m, 5a-H, J = 13.0 Hz).

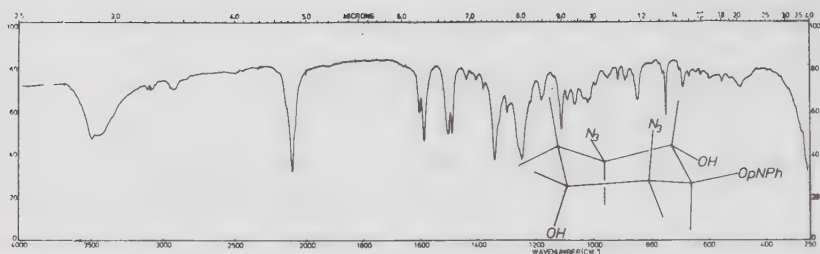


Abb. 162. IR-Spektrum von 129a.

4.93. 1,3-Di-O-acetyl-2-O-*p*-nitrophenyl-(1,3/2,4,6)-4,6-diazido-cyclohexan-1,2,3-triol (128b)

1.0 g (2.9 mmol) Diol 128a werden in 5 ml absol. Pyridin gelöst und mit 1.0 g (10 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 48 h bei 20 °C gibt man zur Reaktionslösung 20 ml Methylenchlorid und schüttelt mit 20 ml verd. H₂SO₄ und anschließend mit 20 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung aus. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Durch Umkristallisieren des festen Rückstands erhält man farblose Kristalle.

Ausb. 1.2 g (98 %).

Schmp. 116 °C.

Analyse:	C ₁₆ H ₁₇ N ₇ O ₇ (419.2)	Ber.	C 45.83	H 4.08	N 23.37
		Gef.	C 45.81	H 4.11	N 22.98

IR (KBr): 2100 (N₃), 1760 - 1735 (-CO-O-), 1610, 1590, 1510, 1490, 1370, 1350, 1300, 1255 - 1210, 1110, 1040, 960, 845, 750, 660 cm⁻¹.

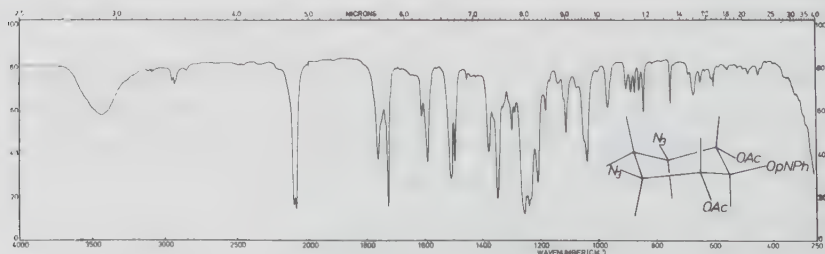


Abb. 163. IR-Spektrum von 128b.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 180 MHz): $\tau = 1.85$ (m, 3'(5')-H), 3.00 (m, 2'(6')-H), 4.77 (t, 1(3)-H, $J = 10.0$ Hz), 5.56 (t, 2-H, $J = 10.0$ Hz), 6.40 (m, 4(6)-H), 7.60 (dt, 5e-H, $J = 13.0$, 3.0 Hz), 8.10 (s, O-COCH₃), 8.35 (q, 5a-H, $J = 13.0$, 10.0 Hz).

4.94. 1,4-Di-O-acetyl-2-O-*p*-nitrophenyl-(1,3/2,4,6)-3,6-diazido-cyclohexan-1,2,4-triol (**129b**)

1.2 g (3.5 mmol) Diol **129a** werden in 5 ml absolutem Pyridin gelöst und mit 1.0 g (10 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 48 h bei 20 °C gibt man zur Reaktionslösung 20 ml Methylenchlorid und schüttelt mit 20 ml verd. H₂SO₄ und anschließend mit 20 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung aus. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Durch Umkristallisation des festen Rückstandes aus Methanol erhält man farblose Kristalle.

Ausb. 1.4 g (96 %).

Schmp. 159 °C.

Analyse: C₁₆H₁₇N₇O₇ (419.2) Ber. C 45.83 H 4.08 N 23.27
Gef. C 45.63 H 4.07 N 22.98

IR (KBr): 2100 (N₃), 1750 (-CO-O-), 1605, 1580, 1505, 1480, 1365, 1345, 1260 - 1205, 1050 - 1000, 900, 750 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 180 MHz): $\tau = 1.80$ (m, 3'(5')-H), 2.95 (m, 2'(6')-H), 4.48 (t, 1-H, $J = 10.0$ Hz), 4.85 (m, 4-H), 5.23 (dd, 2-H, $J = 10.0$, 3.0 Hz), 5.85 (t, 3-H, $J = 3.0$ Hz), 6.30 (m, 6-H), 7.81 (s, O-COCH₃), 7.80 - 8.16 (m, 5a(5e)-H), 8.07 (s, O-COCH₃).

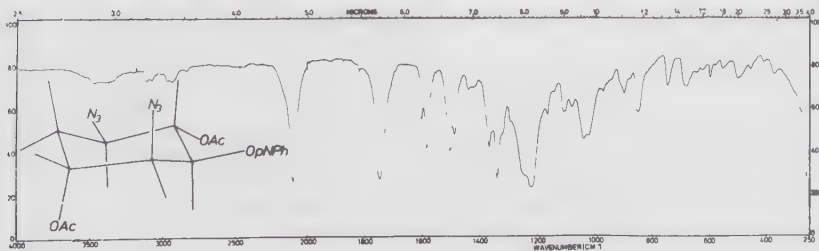


Abb. 164. IR-Spektrum von **129b**.

4.95. 3-O-*p*-Nitrophenyl-(1,2,4/3,5)-1,2-anhydro-5-azido-cyclohexan-1,2,3,4-tetrol (130a)

Eine Lösung von 1.0 g (4 mmol) Diepoxid **100b**, 0.29 g (4.5 mmol) Natriumazid und 1.0 g (5 mmol) Magnesiumchlorid in 15 ml Methanol werden unter kräftigem Rühren 48 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man vom Unlöslichen ab und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird in 10 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit ca. 20 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Die Umkristallisation aus Tetrachlorkohlenstoff liefert farblose Kristalle.

Ausb. 1.1 g (95 %).

Schmp. 121 °C.

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$ (292.2) Ber. C 49.33 H 4.14 N 19.17
Gef. C 49.38 H 3.98 N 19.01

IR (KBr): 3600 - 3200 (OH), 2095 (N_3), 1600, 1585, 1500, 1480, 1360, 1340, 1245, 1165, 1105, 1070, 1040, 955, 845, 745, 710, 680, 655 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 180 MHz): τ = 1.80 (m, 3'(5')-H), 2.91 (m, 2'(6')-H), 5.52 (sd, 3-H, J = 8.5 Hz), 6.22 - 6.39 (m, 4-H), 6.40 - 6.59 (m, 5-H), 6.65 (m, 1-H), 6.90 (sd, 2-H, J = 2.0 Hz), 7.27 - 7.44 (m, 6e-H), 7.33 (d, OH), 8.00 - 8.19 (m, 6a-H).

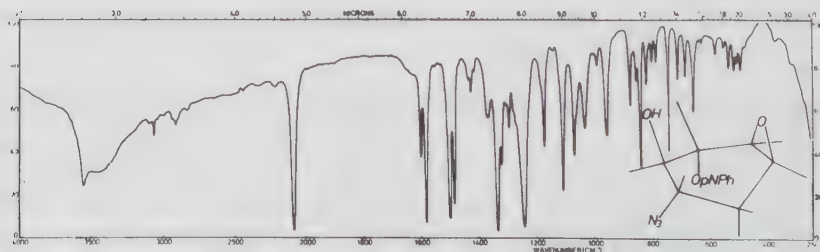


Abb. 165. IR-Spektrum von 130a.

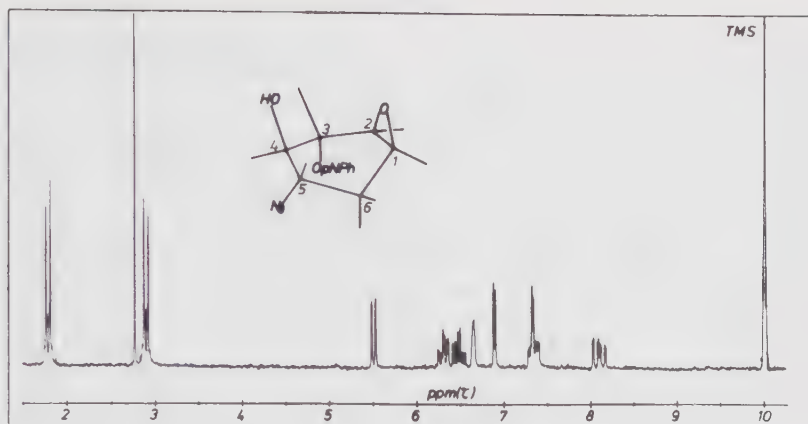


Abb. 166. ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von **130a** in CDCl_3 .

4.96. 4-O-Acetyl-3-O-p-nitrophenyl-(1,2,4/3,5)-1,2-anhydro-5-azido-cyclohexan-1,2,3,4-tetrol (**130b**)

0.5 g (1.7 mmol) **130a** werden in 5 ml absol. Pyridin gelöst und mit 0.5 g (5 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 48 h bei 20°C gibt man zur Reaktionslösung 20 ml Chloroform und schüttelt mit 20 ml verd. H_2SO_4 und anschließend mit 20 ml gesättigter Na_2CO_3 -Lösung aus. Nach Trocknen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Durch Umkristallisation des festen Rückstandes aus Methanol erhält man farblose Kristalle.

Ausb. 0.56 g (98 %).

Schmp. 132°C .

Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$ (334.3) Ber. C 50.30 H 4.22 N 16.75
Gef. C 50.38 H 4.12 N 16.22

IR (KBr): 3040, 2920 (CH), 2095 (N_3), 1750 (-CO-O-), 1600, 1580, 1500, 1480, 1365, 1345, 1250 - 1210, 1170, 1100, 1050, 960, 870, 855, 840, 745, 710, 660 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , 180 MHz): τ = 1.70 (m, 3'(5')-H), 2.90 (m, 2'(6')-H), 4.84 (dd, 4-H, J = 8.5, 11.5 Hz), 5.40 (sd, 3-H, J = 8.5 Hz), 6.40 (m, 5-H), 6.60 (m, 1-H), 6.81 (sd, 2-H, J = 2.0 Hz), 7.30 (m, 6e-H), 7.95 (s, COCH_3), 8.05 (m, 6a-H).

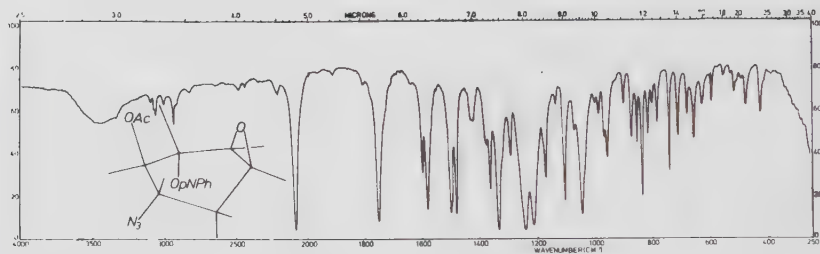


Abb. 167. IR-Spektrum von 130b.

5. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) *T. Posternak*, "The Cyclitols", Holden Day Inc., San Francisco, Calif. 1965; *S.H. Angyal* und *L. Anderson*, Adv. Carbohydr. Chem. **14**, 135 (1959).
- 2) *G.A. Jacoby* und *L. Gorini* in *D. Gottlieb* und *P.D. Shaw*, "Antibiotics", Vol. I, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1967, S. 726 ff.; *K.L. Rinehart jr.*, "The Neomycins and Related Antibiotics", John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y. 1964.
- 3) *J.J. McGilveray* und *K.L. Rinehart jr.*, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 4003 (1965); *S. Neidle*, *D. Rogers* und *M.B. Hursthouse*, Tetrahedron Lett. **1968**, 4725.
- 4) *R.U. Lemieux* und *M.L. Wolfrom*, Advances Carbohydrate Chem. **3**, 337 (1948).
- 5) *M.L. Wolfram*, *S.N. Ohn* und *W.J. Polglase*, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1724 (1950).
- 6) *K. Heyns* und *H. Paulsen*, Chem. Ber. **89**, 1152 (1956).
- 7) *T. Suami* und *S. Ogawa*, Bull. Chem. Soc. Jap. **38**, 2026 (1965).
- 8) *S. Ogawa*, *T. Abe*, *H. Sano*, *K. Kotera* und *T. Suami*, Bull. Chem. Soc. Jap. **40**, 2405 (1967).
- 9) *N. Kurihara*, *T. Kurokawa* und *M. Nakajima*, Agric. Biol. Chem. Jap. **31**, 1166 (1967).
- 10) *F.W. Lichtenthaler*, *H. Leinert* und *T. Suami*, Chem. Ber. **100**, 2383 (1967).
- 11) *A. Hasegawa* und *H.Z. Sable*, J. Org. Chem. **33**, 1604 (1968).
- 12) *T. Suami*, *S. Ogawa*, *H. Uchino* und *M. Uehida*, Bull. Chem. Soc. Jap. **46**, 3840 (1973).
- 13) *R. Schwesinger* und *H. Prinzbach*, Angew. Chem. **87**, 625 (1975).
- 14) *R.U. Lemieux* und *R.J. Cushley*, Can. J. Chem. **41**, 858 (1963).
- 15) *M. Nakajima*, *A. Hasegawa* und *N. Kurihara*, Liebigs Ann. Chem. **689**, 235 (1965).
- 16) *T. Suami*, *F.W. Lichtenthaler*, *S. Ogawa*, *Y. Nakashima* und *H. Sano*, Bull. Chem. Soc. Jap. **41**, 1014 (1968).
- 17) *D. Dijkstra*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **87**, 161 (1968).
- 18) *A. Hasegawa* und *H.Z. Sable*, Tetrahedron **25**, 3567 (1969).
- 19) *F.A. Kuehl*, *M.N. Biskop* und *K. Folkers*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 881 (1951).

- 20) M.J. Cron, D.C. Johnson, F.M. Palermi, Y. Perron, H.D. Taylor, D.F. Whitehead und J.R. Hooper, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 752 (1958);
H. Schmitz, D.B. Fardig, F.A. O'Herron, M.A. Rousche und J.R. Hooper, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 2912 (1958);
M. Nakajima, A. Hasegawa, N. Kurihara, H. Shibata, T. Ueno und D. Nishimura, Tetrahedron Lett. **1968**, 623.
- 21) T.H. Haskell, J.C. French und D.R. Bartz, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 3480 (1959).
- 22) H. Maehr und C.P. Schaffner, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 1697 (1970).
- 23) S.T. Suami und H. Sano, Tetrahedron Lett. **1969**, 1795;
T. Suami, S. Ogawa und H. Sano, Bull. Chem. Soc. Jap. **43**, 1843 (1970).
- 24) M. Nakajima, N. Kurihara, A. Hasegawa und T. Kurokawa, Liebigs Ann. Chem. **689**, 243 (1965).
- 25) T. Suami und H. Sano, Tetrahedron Lett. **1968**, 2655.
- 26) F.W. Lichtenthaler, H. Leinert und T. Suami, Chem. Ber. **100**, 2383 (1967).
- 27) S. Suami und S. Ogawa, Bull. Chem. Soc. Jap. **40**, 1295 (1967).
- 28) T. Suami, S. Ogawa, S. Naito und H. Sano, J. Org. Chem. **33**, 2831 (1968).
- 29) T. Suami, S. Ogawa und H. Sano, Bull. Chem. Soc. Jap. **43**, 1843 (1970).
- 30) H. Hocksema, A.D. Argoudelis und P.F. Wiley, J. Amer. Chem. Soc. **84**, 3212 (1962).
- 31) B. Bannister und A.D. Argoudelis, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 119 (1963).
- 32) R.L. Mann und D.O. Woolf, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 120 (1957).
- 33) L. Anderson und H.A. Lardy, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 3141 (1950).
- 34) M.L. Wolfrom, F. Radell, R.M. Husband und G.E. McCasland, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 160 (1957).
- 35) F.W. Lichtenthaler, Chem. Ber. **94**, 3071 (1961).
- 36) N. Nakajima, N. Kurihara und A. Hasegawa, Chem. Ber. **95**, 141 (1962).
- 37) N. Nakajima, A. Hasegawa und N. Kurihara, Chem. Ber. **95**, 2708 (1962).
- 38) T. Suami, F.W. Lichtenthaler und S. Ogawa, Bull. Chem. Soc. Jap. **39**, 170 (1966).

- 39) *J.B. Patrick, R.P. Williams, C.W. Waller und B.L. Hutschings*, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 2652 (1956).
- 40) *G.R. Allen jr.*, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 5691 (1956).
- 41) *J. Modolell und B.P. Davis* in "Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Vol. XXXIV, The Mechanism of Protein Synthesis", Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, L.J., New York 1969, S. 113.
- 42) *S. Umezawa*, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **30**, 164 (1974).
- 43) *W.T. Shier, K.L. Rinehart jr. und B. Gottlieb*, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. **63**, 198 (1968).
- 44) *K.L. Rinehart jr.*, Pure Appl. Chem. **49**, 1361 (1977).
- 45) *W.T. Shier, S. Ogawa, M. Hichens und K.L. Rinehart jr.*, J. Antibiot. **26**, 551 (1973).
- 46) *S. Ogawa, Y. Funaki, K. Iwata und T. Suami*, Bull. Chem. Soc. Jap. **49**, 1975 (1976).
- 47) *T. Suami, S. Nishiyama, Y. Ishikawa und S. Katsura*, Carbohydr. Res. **53**, 239 (1977).
- 48) s. Literaturzitate 9, 15, 36 und 37.
- 49) *G.R. Allen jr.*, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 1167 (1957).
- 50) *T. Suami und S. Ogawa*, Bull. Chem. Soc. Jap. **40**, 1925 (1967).
- 51) *M. Nakajima, A. Hasegawa und F.W. Lichtenthaler*, Liebigs Ann. Chem. **669**, 75 (1963).
- 52) s. Literaturzitate 7, 8, 18, 23, 25, 28, 38 und 50.
- 53) *T. Suami und S. Ogawa*, Bull. Chem. Soc. Jap. **37**, 1238 (1964).
- 54) *T. Suami und K. Yabe*, Bull. Chem. Soc. Jap. **38**, 855 (1965).
- 55) *T. Suami, S. Ogawa, Y. Nakasjima und H. Sano*, Bull. Chem. Soc. Jap. **40**, 1458 (1967).
- 56) *T. Suami, F.W. Lichtenthaler und S. Ogawa*, Bull. Chem. Soc. Jap. **40**, 1488 (1967).
- 57) *T. Suami und K. Yabe*, Bull. Chem. Soc. Jap. **39**, 1931 (1966).
- 58) s. Literaturzitate 6, 24 und 33.
- 59) *E.L. May und E. Mosettig*, J. Org. Chem. **14**, 1137 (1949).
- 60) *H.G. Latham, E.L. May und E. Mosettig*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 2684 (1952).
- 61) *H. Straube-Rieke, H.A. Lardy und L. Anderson*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 694 (1953).
- 62) *M. Nakajima, A. Hasegawa und T. Kurokawa*, Liebigs Ann. Chem. **689**, 229 (1965).

- 63) H.H. Baer und R.J. Yu, *Tétrahedron Lett.* **1967**, 807.
- 64) F.W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* **76**, 84 (1964).
- 65) F.W. Lichtenthaler und H.O.C. Fischer, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 2005 (1961).
- 66) S.J. Angyal und J.S. Nurdoch, *Aust. J. Chem.* **22**, 2417 (1969).
- 67) S.J. Angyal und S.D. Gero, *Aust. J. Chem.* **18**, 1973 (1965).
- 68) s. Literaturzitate 5, 11, 18, 35.
- 69) T. Suami, S. Ogawa, H. Uchino und M. Uchida, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **46**, 3840 (1973).
- 70) T. Suami, S. Ogawa, H. Uchino und Y. Fumaki, *J. Org. Chem.* **40**, 456 (1975).
- 71) R. Schwesinger und H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **87**, 625 (1975).
- 72) a) E. Vogel, H.-J. Altenbach und C.D. Sommerfeld, *Angew. Chem.* **84**, 986 (1972);
- b) R. Schwesinger und H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **84**, 990 (1972).
- 73) L. Knothe und H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1319.
- 74) R. Schwesinger, H. Fritz und H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **85**, 1110 (1973).
- 75) C. Kaiser, Diplomarbeit, Universität Freiburg i.Br. 1974.
- 76) W. Fritzsche, Diplomarbeit, Universität Freiburg i.Br. 1976.
- 77) R. Schwesinger und H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **85**, 1107 (1973).
- 78) S. Kagabu und H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **87**, 298 (1975).
- 79) H. Prinzbach, C. Kaiser und H. Fritz, *Angew. Chem.* **87**, 249 (1975).
- 80) C.H. Forster und G.A. Berchtold, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 7939 (1972).
- 81) R. Schwesinger, Dissertation, Universität Freiburg i.Br. 1978.
- 82) E. Vogel und H. Günther, *Angew. Chem.* **79**, 429 (1967).
- 83) K. Gollnick und G.O. Schenk in J. Hammer, "1,4-Cycloaddition-Reactions", Academic Press, New York 1967, S. 286.
- 84) C.S. Foote, S. Mazur, P.S. Burns und D. Lerdal, *J. Amer. Chem. Soc.* **95**, 586 (1973).
- 85) K.H. Schulte-Elte, B. Willhalm und G. Ohloff, *Angew. Chem.* **81**, 1045 (1969).
- 86) P.A. Burns, C.S. Foote und S. Mazur, *J. Org. Chem.* **41**, 899 (1976).
- 87) P.A. Burns und C.S. Foote, *J. Org. Chem.* **41**, 908 (1976).

- 88) *E. Vogel, A. Alscher und K. Wilms, Angew. Chem. 86, 407 (1974).*
- 89) *M. Schäfer-Ridder, U. Brocker und E. Vogel, Angew. Chem. 88, 268 (1976).*
- 90) *G.O. Schenk und H. Ziegler, Naturwissenschaften 38, 356 (1951);*
D. Burger, Dissertation, in Vorbereitung.
- 91) *R. Keller, Diplomarbeit, Universität Freiburg i.Br. 1974.*
- 92) *M. Nakajima, J. Tomida, N. Kurihara und S. Takei, Chem. Ber. 92, 173 (1959).*
- 93) *H. Paulsen, H. Behre und C.P. Herold, Fortschr. Chem. Forsch. 14, 472 (1970).*
- 94) *T. Suami, S. Ogawa, H. Uchino und M. Uchida, Chem. Lett. 1973, 901.*
- 95) *B.J. Angyal und P.T. Gilham, J. Chem. Soc. 1957, 3691.*
- 96) *H. Prinzbach und H.W. Schneider, Tetrahedron Lett. 1975, 3073.*
- 97) *J. Heller, A.S. Dreiding, R. Grieb und A. Niggli, Angew. Chem. 84, 170 (1972).*
- 98) *R.J. Abraham und H.J. Bernstein, Can. J. Chem. 39, 216 (1961).*
- 99) *S.J. Angyal und R.M. Hoskinson, J. Chem. Soc. 1962, 2991.*
- 100) *S.B. Hendricks, Chem. Rev. 7, 431 (1930).*
- 101) *R. Stewart, "Oxidation in Organic Chemistry", Part A, S. 2.*
- 102) *D.H. Barton, Experientia 6, 316 (1950);*
D.H. Barton, J. Chem. Soc. 1953, 1027;
A. Fürst und P.A. Plattner, Pure Appl. Chem. 23, 409 (1951).
- 103) *L.D. Hall und L.F. Johnson, Tetrahedron 20, 883 (1964).*
- 104) *P.L. Durette und D. Horton, Advan. Carbohydr. Chem. 26, 49 (1971);*
E.L. Eliel, Angew. Chem. 84, 779 (1972);
S. David, O. Eisenstein, W.J. Hehre, L. Salern und R. Hoffmann, J. Amer. Chem. Soc. 95, 3806 (1973).
- 105) *R.E. Parker und N.S. Isaaks, Chem. Rev. 59, 737 (1959);*
R.M. DeMarinis und G.A. Berchtold, J. Amer. Chem. Soc. 91, 6525 (1969).
- 106) *K.-H. Müller, Diplomarbeit, Universität Freiburg 1977.*
- 107) *T. Posternak, D. Reymond und W. Haerdi, Helv. Chim. Acta 38, 191 (1955).*
- 108) *R.M. DeMarinis und G.A. Berchtold, J. Amer. Chem. Soc. 91, 6525 (1969);*

- A.M. Jeffrey, H.J.C. Yaib, D.M. Jerina, R.M. DeMarinis, C.H. Foster, D.E. Piccolo und G.A. Berchtold, J. Amer. Chem. Soc. 96, 6814 (1974).*
- 109) *H. Scherer und M. Regitz in "Methodicum Chimicum", S. 309.*
- 110) *K.-H. Müller, Dissertation, in Vorbereitung.*
- 111) *E.M. Lown, H.S. Sandhu, H.E. Gunning und D.P. Strausz, J. Amer. Chem. Soc. 90, 7164 (1968);*
D.P. Strausz, H.E. Gunning, A.S. Denes und I.G. Csczemadia, J. Amer. Chem. Soc. 94, 8317 (1972).
- 112) *L. Goodman und E.J. Reist in N. Kharasch und C.Y. Meyers, "The Chemistry of Organic Sulfur Compounds", Vol. 2, Pergamon, Oxford 1966.*
- 113) *G.E. McCasland, S. Furuta und A. Furst, J. Org. Chem. 29, 724 (1964).*
- 114) *P. Reynolds, S. Zomebelt, S. Bakker und R.M. Kellogg, J. Amer. Chem. Soc. 96, 3146 (1974).*
- 115) *H. Prinzbach und H. Babsch, Angew. Chem. 87, 772 (1975).*
- 116) *H. Matsukubo, Bull. Chem. Soc. Jap. 49, 3314 (1976).*
- 117) *W. Seppelt, Dissertation, in Vorbereitung.*
- 118) *S.J. Angyal und R.M. Hoskinson, J. Chem. Soc. 1962, 2991.*
- 119) *A. Runquist, G. Pierson und O. Runquist, J. Org. Chem. 34, 3192 (1969).*
- 120) *T. Suami, S. Ogawa, T. Ueda und H. Uchino, Bull. Chem. Soc. Jap. 45, 2597 (1972).*
- 121) *T. Suami, S. Ogawa und Y. Funaki, Bull. Chem. Soc. Jap. 48, 1545 (1975).*
- 122) *H.B. Henbest, Proc. Chem. Soc. (London) 1962, 74.*
- 123) *T. Suami, S. Ogawa, K. Ohashi und S. Oki, Bull. Chem. Soc. Jap. 45, 3660 (1973).*
- 124) *A. Fürst und P.A. Plattner, Congr. Pure Appl. Chem., New York 1951, S. 405.*
- 125) *G. Dangschat und H.O.L. Fischer, Naturwissenschaften 27, 756 (1939);*
M. Nakajima, I. Tomida, N. Kurihara und S. Takei, Chem. Ber. 92, 173 (1959);
S.J. Angyal, V. Bender und J.H. Curtin, J. Chem. Soc. 1966, 798;
H. Paulsen und H. Höhne, Chem. Ber. 105, 3445 (1972).

- 126) *T. Suami, F.W. Lichtenthaler und S. Ogawa, Bull. Chem. Soc. Jap. 40, 1488 (1967).*
- 127) *K.E. Espelie und L. Anderson, Carbohydr. Res. 46, 53 (1976).*
- 128) *R.R. Fraser und R.B. Swingle, Can. J. Chem. 48, 2065 (1970).*
- 129) *A.C. Richardson, Carbohydr. Res. 10, 395 (1969).*
- 130) *L.J. Kricka und J.M. Vernon, "Advances in Heterocyclic Chemistry", Bd. 16, S. 87 (1974).*
- 131) *H. Babsch, Dissertation, in Vorbereitung.*
- 132) *J.S. Brimacombe, J. Minshall und L.C.N. Tucker, J.C.S. Perkin I 1973, 2691.*
- 133) *H. Günther, "NMR-Spektroskopie", S. 122.*
- 134) *E.J. Corey und R.A.E. Winter, J. Amer. Chem. Soc. 85, 2677 (1963);*
R.S. Tipson und A. Cohen, Carbohydr. Res. 1, 338 (1965);
J.N. Hines, M.J. Peagram, G.H. Whitham und M. Wright, Chem. Comm. 1968, 1593;
F.W. Eastwood, K.J. Harrington und J.C. Pura, Tetrahedron Lett. 1970, 5223;
G. Crank und F.W. Eastwood, Aust. J. Chem. 17, 1392 (1964),
J.C. Carnahan jr. und W.D. Closson, Tetrahedron Lett. 1972, 3447.
- 135) *J.E. McMurry und M.P. Fleming, J. Org. Chem. 41, 896 (1976).*
- 136) siehe Literaturzitate 27, 29, 69 und 70.
- 137) *T. Suami, S. Ogawa, S. Naito und H. Sano, J. Org. Chem. 33, 2831 (1968).*
- 138) *S.J. Angyal, P.T. Gilham und G.J. Melrose, J. Chem. Soc. 1965, 5252.*
- 139) *L. Horner und E.H. Winkelmann, "N-Bromsuccinimid, Eigenschaften und Reaktionsweisen" in W. Foerst, "Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie", Bd. III, Verlag Chemie, Weinheim 1961, S. 98.*
- 140) *K. Jankowski und J.-Y. Daigle, Can. J. Chem. 49, 2594 (1971).*
- 141) *M. Ott, unveröffentlicht.*
- 142) *E.S. Gould, "Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie", Kap. 8, Verlag Chemie, Weinheim 1969.*
- 143) *W.D. Emmons, J. Amer. Chem. Soc. 76, 3468 (1954);*
W.D. Emmons und A.S. Pagano, J. Amer. Chem. Soc. 77, 89 (1959).

- 144) B.M. Lynch und K.H. Paulacker, J. Chem. Soc. **1955**, 1525.
- 145) H.B. Henbest und A.R.L. Wilson, Chem. Ind. (London) **1956**, 659; H.B. Henbest, Proc. Chem. Soc. (London) **1963**, 159.
- 146) T.W. Craig, G.R. Harvey und G.A. Berchtold, J. Org. Chem. **32**, 3743 (1967).
- 147) R.W. Gleason und J.T. Snow, J. Org. Chem. **34**, 1963 (1969).
- 148) F.W. Lichtenthaler und P. Emig, Carbohydr. Res. **7**, 121 (1968).
- 149) G. Quadbeck und E. Böhm, Chem. Ber. **89**, 1645 (1956); F.W. Lichtenthaler und H. Leinert, Chem. Ber. **99**, 903 (1966); S. Ogawa, T. Abe, H. Sano, K. Kotera und T. Suami, Bull. Chem. Soc. Jap. **40**, 2405 (1967).
- 150) T. Suami, F.W. Lichtenthaler und S. Ogawa, Bull. Chem. Soc. Jap. **40**, 1488 (1967).
- 151) F.W. Lichtenthaler, T. Nakagawa und A. El-Scherbiny, Chem. Ber. **101**, 1837 (1968); H.H. Baer und M.C.T. Wang, Can. J. Chem. **46**, 2793 (1968).
- 152) C.K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", Cornell University Press, Ithaca 1953, S. 306; A. Streitwieser jr., Chem. Rev. **56**, 573 (1956).
- 153) A.C. Richardson, Carbohydr. Res. **10**, 395 (1969).
- 154) S. Umezawa, "Structures and Syntheses of Aminoglycoside Antibiotics" in: Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **30**, 111 (1974).
- 155) G. Wulff und G. Röhle, Angew. Chem. **86**, 173 (1974).
- 156) J.F. Wallace und H. Schröder, J.C.S. Perkin II **14**, 1632 & 1976).
- 157) S. Umezawa, T. Miyazawa und T. Tsuchiya, J. Antibiot. **25**, 530 (1972); S. Umezawa, T. Tsuchiya und Y. Tagaki, Bull. Chem. Soc. Jap. **43**, 1602 (1970); S. Umezawa, Y. Tagaki und T. Tsuchiya, Bull. Chem. Soc. Jap. **44**, 1411 (1971).
- 158) S. Umezawa, K. Tatsuta und S. Koto, J. Antibiot. **21**, 367 (1968); M. Nakajima, A. Hasegawa, N. Kurihara, H. Shibata, T. Ueno und D. Nishimura, Tetrahedron Lett. **1968**, 623; A. Hasegawa, N. Kurihara, D. Nishimura und M. Nakajima, Agr. Biol. Chem. **32**, 1130 (1968).
- 159) L. Zervas und S. Konstas, Chem. **93**, 435 (1960); F.E. Hardy, J.G. Buchanan und J. Baddiley, J. Chem. Soc. **1963**, 3360.

LEBENS LAUF

- 29.4.1950 Reinhold Karl Keller, geboren als Sohn des Schmiedemeisters Hubert Keller und seiner Ehefrau Stefanie, geb. Wolf, in Freiburg i.Br.
- 1957 - 1961 Besuch der Volksschule in Freiburg i.Br.
- 1961 - 1969 Besuch des Kepler-Gymnasiums Freiburg i.Br.
- Juni 1969 Reifeprüfung
- Oktober 1969 Beginn des Chemiestudiums an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i.Br.
- Oktober 1971 Diplom-Chemiker-Vorprüfung
- März 1974 -
Oktober 1974 Diplomarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. H. Prinzbach
- Oktober 1974 Diplom-Chemiker-Hauptprüfung
- Oktober 1974 -
Mai 1977 Durchführung der präparativen Arbeit der vorliegenden Dissertation unter der Leitung von Prof. Dr. H. Prinzbach. Während der Dissertationszeit wurde ich als wissenschaftliche Hilfskraft im Anfänger-Praktikum in organischer Chemie für Lehramtskandidaten eingesetzt.

